Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg an der Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

Tierexperimentelle Untersuchungen über die lipolytische Plasmaaktivität bei metabolischen Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichts

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philippsuniversität Marburg an der Lahn

vorgelegt von

Klaus Freyer
aus Altena/Westf.

Marburg 1969

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg an der Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

Tierexperimentelle Untersuchungen über die lipolytische Plasmaaktivität bei metabolischen Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichts

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philippsuniversität Marburg an der Lahn

vorgelegt von

Klaus Freyer
aus Altena/Westf.

Marburg 1969

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg a.d.Lahn am . 30.Jan.1969.
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan : Prof. Dr. W. Straub
Referent : Priv.-Doz. Dr. H. Sommerkamp
Correferent:Prof. Dr. M. Schwaiger

Inhaltsübersicht

	Seite
Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	1
Verzeichnis der Abbildungen	2
Verzeichnis der Tabellen	3
1. Einleitung	4
1.0 Einleitung	4
1.1 Historischer Überblick	5
1.2 Problemstellung	11
2. Material und Methoden	13
2.1 Allgemeines (Tiermaterial, Gewicht, Futter, Narkose, Blutentnahme)	13
2.2 Versuchsanordnung	13
2.21 Erzeugung der akuten und chronischen metabolischen Acidose	13
2.22 Erzeugung der akuten und chronischen metabolischen Alkalose	14
2.23 Enzymgewinnung	15
2.24 Darstellung des Substrats	16
2.3 Messmethoden	16
2.31 Blutgasanalysen	16
2.32 Bestimmung der LPL-Enzymaktivität	19
2.33 Hämatokritbestimmung	23
2.4 Statistische Auswertung	24
3. Ergebnisse	25
3.1 Ergebnisse der Störung des Säure-Basen-Haushalts	25

Seite

3.11 Kontrolltiere 25
3.12 Akute und chronische metabolische Acidose 25
3.13 Akute und chronische metabolische Alkalose 26
3.2 Ergebnisse der Enzymaktivitätsbestimmung 27
3.21 Enzymaktivitätsgipfel nach Heparininjektion 27
3.22 Enzymaktivitäten bei Normaltieren 29
3.23 Enzymaktivitäten bei Acidosetieren 29
3.24 Enzymaktivitäten bei Alkalosetieren 29
3.25 Enzymaktivitäten nach Fettinjektion 30
3.3 Ergebnisse der Hämatokritbestimmung 30

4. Diskussion 44

5. Zusammenfassung 63

6. Literaturverzeichnis 64

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen:

BE	: base excess = Basenüberschuss
CF	: clearing factor = Klärfaktor
CM	: Chylomikronen
FFA	: free fatty acids = Freie Fettsäuren
LDLP	: Low density lipoproteins (großmolekulare Lipoproteide)
LP	: Lipoproteide
LPL	: Lipoproteidlipase
S_f	: Flotationskonstante (Svedberg)
Stb	: Standardbikarbonat
TG	: Triglyceride

Verzeichnis der Abbildungen

		Seite
Abb.1:	Metabolische Störungen des Säure-Basen-Haushalts	27
Abb.2:	LPL-Aktivitätsmaximum nach Heparininjektion	28
Abb.3:	Lipolytische Plasmaaktivität bei Tieren mit ausgeglichenem Säure-Basen-Haushalt und bei Tieren mit akuter metabol.Acidose	29 a
Abb.4:	Lipolytische Plasmaaktivität bei Tieren mit Hungeracidose und bei Tieren mit chronischer metabolischer Acidose.	29 b
Abb.5:	Lipolytische Plasmaaktivität bei Tieren mit akuter metabolischer Alkalose und bei Tieren mit chronischer metabolischer Alkalose.	29 c
Abb.6:	Lipolytische Plasmaaktivität nach Fettinjektion.	30 a

Verzeichnis der Tabellen (Seite 32 - 43)

I	Blutgaswerte der Kontrolltiere
II	Blutgaswerte der B-Tiere (akute metabol. Acidose)
III	Blutgaswerte der C-Tiere (Hungeracidose)
IV	Blutgaswerte der D-Tiere (chron.metabol.Acidose)
V	Blutgaswerte der E-Tiere (akute metabol.Alkalose)
VI	Blutgaswerte der F-Tiere (chron.metabol.Alkalose)
VII	Standardabweichung des WARBURG-Apparates
VIII	LPL-Aktivitätsmaximum nach Heparininjektion
IX	Endogene LPL-Aktivität der Kontrolltiere
X	LPL-Aktivität des Postheparinplasmas der Kontrolltiere
XI	Endogene LPL-Aktivität der B-Tiere
XII	LPL-Aktivität des Postheparinplasmas der B-Tiere
XIII	Endogene LPL-Aktivität der C-Tiere
XIV	LPL-Aktivität des Postheparinplasmas der C-Tiere
XV	Endogene LPL-Aktivität der D-Tiere
XVI	LPL-Aktivität des Postheparinplasmas der D-Tiere
XVII	Endogene LPL-Aktivität der E-Tiere
XVIII	LPL-Aktivität des Postheparinplasmas der E-Tiere
XIX	Endogene LPL-Aktivität der F-Tiere
XX	LPL-Aktivität des Postheparinplasmas der F-Tiere
XXI	LPL-Aktivität nach Fettinjektion
XXII	Rattengewichte
XXIII	Hämatokritwerte

1.0 Einleitung

In der Klinik können Situationen auftreten, bei denen eine enterale Ernährung nicht möglich oder nicht wünschenswert ist z.B. in der frühen postoperativen Phase, bei Bewusstlosen und beim Darmverschluss. Zur Umgehung des Magen-Darm-Trakts wandte man daher schon frühzeitig parenterale Infusionen von Kohlehydraten oder Proteinhydrolysaten an. Im Rahmen einer kompletten parenteralen Ernährung sind zusätzlich Fettinfusionen notwendig, da Fett wegen seines hohen kalorischen Werts (9,3 Cal/g) einen wesentlichen Anteil der vom Organismus benötigten Energie liefern muss.

Nach den ersten mit Komplikationen belasteten Fettinfusionsversuchen ist heute mit den künstlichen Fettemulsionen ohne weiteres eine ungefährliche parenterale Gabe möglich. Die gebräuchlichen Emulsionen wie Lipofundin, Lipomul und Intralipid bestehen aus Sojaöl oder Baumwollsaatöl mit einem Phosphatidemulgator. Trotz der guten Verträglichkeit ist auch heute noch auf etwaige Nebenwirkungen wie Erbrechen, Fieber, Hyperlipämie, Anämie, hämorrhagische Diathese zu achten. Voraussetzung für eine therapeutische Anwendung ist die sehr langsame Infusion, um den Klärmechanismus im Plasma nicht zu sehr zu belasten oder zu erschöpfen. Die Klärung des Blutes von parenteral infundiertem Fett hängt neben den Eigenschaften von Fett und Stabilisator von der Fettdosis und Infusionsgeschwindigkeit sowie der Stoffwechselsituation des Empfängerorganismus ab.
Einige Autoren billigen bei diesem Fettabtransportmechanismus ins Gewebe einem Enzym eine Bedeutung zu, der Lipoproteidlipase (LPL).

Häufig sind bei Patienten mit acidotischer oder alkalotischer Stoffwechsellage Fettinfusionen indiziert (renale Acidose, Hungeracidose, Alkalose bei Magenatonie, hohem Ileus usw.). Da im Tierversuch eine Änderung der Dynamik der Plasmaklärung bei metabolischen Säure-Basen-Störungen gefunden wurde (SOMMERKAMP 1967), erschien es uns notwendig, Untersuchungen über die Ursachen dieser Klärunterschiede anzustellen. In der vorliegenden Arbeit soll geprüft werden, ob die Aktivität der LPL im Prä- und Postheparinplasma durch metabolische Störung des Säure-Basen-Gleichgewichts (SB-Gleichgewicht) beeinflusst wird.

1.1 Historischer Überblick

Auf der Suche nach gerinnungsfördernden Lipoiden in der Leber entdeckte MC LEAN (1916) als Zufallsbefund eine gerinnungsaktive Substanz, die er Heparin nannte. Untersuchungen von JORPES (1935), FISCHER u. SCHMITZ (1933), JORPES u. JAQUES (1942) deckten die die Heparinstruktur weitgehend auf, und identifizierten es als ein Mucopolysaccharidschwefelsäureester. Heute weiss man, dass es sich bei dem normalen α-Heparin um ein ganzes Spektrum von sauren Mucopolysacchariden handelt, dessen Zusammensetzung und Molekulargewicht von Tierart zu Tierart sehr schwankt.
Die gerinnungshemmenden Eigenschaften des Heparins wurden schon sehr früh therapeutisch bei der Thrombosebekämpfung genutzt (MARBET u. WINTERSTEIN (1952), WINTERSTEIN (1939) (1951). Auch heute spielt es in der Antikoagulantientherapie noch eine bedeutende Rolle.

Eine weitere äusserst augenfällige Wirkung des Heparins konnte HAHN (1943) nachweisen, als er lipämischen Hunden kleine Mengen parenteral verabfolgte. Die normalerweise lange anhaltende alimentäre Lipämietrübung des Hundeplasmas verschwand schon einige

Minuten nach der Heparingabe. Diese Klärwirkung des Heparins war jedoch nur in vivo, niemals in vitro möglich. ANDERSON u. FAWCETT (1950) postulierten daher einen oberflächenaktiven antilipämischen Serumfaktor von Phospholipidcharakter, der durch Heparin in Freiheit gesetzt werde. Folglich war auch eine Klärreaktion in vitro möglich, wenn man lipämisches Plasma mit dem Plasma heparinisierter Tiere versetzte, dem sogenannten "Postheparinplasma". Den durch Heparin induzierten Faktor bezeichnete man als "clearing-factor" (CF), ohne seine Struktur und Wirkungsweise genauer zu kennen.
Als Ursache für eine passagere postprandiale Laktes-zenz stellte man kleine Partikel im Chylus und Lipämieplasma mit einem Durchmesser von ca. 0,1 - 1,5 µ fest. GAGE u. FISH (1924) bezeichneten diese im Dunkelfeld sichtbaren Partikel als Chylomikronen. SWANK u. WILMOT (1951) und WELD (1954) analysierten diese Chylomikronen (CM) und stellten fest, dass sie zum grössten Teil aus Neutralfett bestehen neben geringen Cholesterin- und Proteinmengen. Man postulierte einen dünnen, die CM überziehenden Film von Phospholipiden und Proteinen. Nach unserem derzeitigen Wissen ist die Zusammensetzung der CM von ihrer Grösse abhängig: 85 - 95% Triglyceride, 3 - 9% Phospholipide, 1 - 3% Cholesterin, 1,5 - 10% Protein (YOKOYAMA u. ZILVERSMIT 1965); ausserdem unterscheiden sich Lymph- und Plasma-CM in ihrer Eiweisszusammensetzung (RODBELL (1959), BYERS u. FRIEDMAN (1954), BIERMANN (1965)). ALBRINK (1955) konnte feststellen, dass eine Lipämietrübung immer dann eintrat, wenn der Triglyceridgehalt 20 mM/l überschritt. Heute weiss man jedoch, dass nicht nur der absolute Neutralfettgehalt für die Trübung verantwortlich ist, sondern auch die Partikel-

grösse und das Dispersionsmuster.

Ursprünglich ermittelte man die lipolytische Plasmaaktivität nach Heparinzufuhr durch Beobachtung der Klärreaktion an lipämischem Plasma, Chylus oder artefiziellen Ölemulsionen. Weitere Untersuchungen liessen jedoch erkennen, dass keine enge Korrelation zwischen Trübungsabnahme und dem Auftreten von Fettspaltprodukten besteht (u.a. BASKYS, KLEIN u. LEVER 1962). So konnten BROWN, BOYLE u. ANTINSEN (1953) und GROSSMAN (1954) das Auftreten einer sekundären Trübung im Verlauf der Klärreaktion trotz weiteren Freisetzens von Fettsäuren feststellen. Sie interpretierten diese Trübung als Kalkseifenbildung, da sowohl durch EDTA, als auch durch Oxalatzusatz die Sekundärtrübung verhindert werden konnte.
KORN (1955) ersetzte deshalb die Bezeichnung "Klärfaktor" durch "Lipoproteidlipase". Damit brachte er den enzymatischen Charakter des Heparininduzierten Faktors zum Ausdruck, dessen physiologisches Substrat nach seiner Meinung die Plasma-Lipoproteide und die Lipoproteide enthaltenen CM darstellten.
Um genauere Aussagen über die Natur des CF machen zu können, bemühten sich im Laufe der Zeit eine Reihe von Untersuchern, eine Reinigung durchzuführen. ANFINSEN (1952) konnte bei Konzentrierungsversuchen den CF in der Fraktion III-1,2,3 des Äthanolfraktionierungsschemas nach COHN nachweisen und eine 14-fache Aktivitätssteigerung erreichen; später beschrieben ANFINSEN u. QUIGLEY (1953) eine Konzentrierung um das 100 bis 200fache durch mühsame Komplexbildung zwischen CF und low-density-Lipoproteiden (LDLP).
HOLLET u. MENG (1956) gelang eine Reinigung um das 1500fache mittels Ammoniumsulfat-Fraktionierung.

NIKKILÄ (1958) adsorbierte den CF an Tricalciumphosphat und eluierte ihn mit Citrat; damit konnte er schnell und einfach eine 700fache Konzentrierung erzielen. Aufgrund der Adsorptions- und Löslichkeitseigenschaften glaubte NIKKILÄ an Heparin als integrierenden Bestandteil des CF und unterstützte damit die Befunde von KORN (1956), der eine partielle Inaktivierung des CF durch Heparinase feststellte. Trotzdem liegt das Enzym auch heute noch nicht in so gereinigter Form vor, dass sich exakte Aussagen über Eigenschaften und Wirkungsmodus machen lassen.

Während man anfangs die Klärfaktorwirkung nur nach Heparininjektion beobachtete, stellten später zahlreiche Untersucher fest, dass neben Heparin auch viele andere Substanzen CF induzieren konnten, so wiesen GLAZKO und STRONG (1954) mit einer Reihe sulfatierter Zellulosepräparationen oder Polysacchariden, INDERBITZIN (1954) mit Glykogen, Gummi arabicum u. sulfatierten hochmolekularen Kohlehydraten, HÖRLEIN u. PILZ (1962) ebenfalls mit Gummi arabicum, ROBINSON (1955) mit hochmolekularen Dextransulfaten und HAVEL (1954) mit Natrium-polymetaphosphat Klärwirkungen nach; man stellte bei weiteren Untersuchungen fest, dass für die CF-induzierende Wirkung lediglich stark negativ geladene Polyelektrolyte notwendig sind.

Untersuchungen über eine mögliche endogene Kläraktivität waren zunächst widersprechend. Erste positive Hinweise erbrachte ANFINSEN (1952) bei Ratten und NIKKILÄ (1953), der im Euglobilinpräzipitat menschlichen Plasmas eine lipämieklärende Substanz nachweisen konnte. ENGELBERG (1954, 1955, 1956, 1957, 1958) beschrieb wiederholt beim Menschen eine spontane Kläraktivität. Aber erst mit dem Ausbau feinerer Bestimmungsmethoden insbesondere dem

FFA-Titrationsverfahren nach DOLE wurde es möglich, endogene Plasmaaktivität sicher zu erfassen (u.a. ENGELBERG (1964), BRAUNSTEINER, SAILER, SANDHOFER (1961, 1964), HÖRLEIN u. PILZ (1962)).
Ausserdem stellte man verschiedentlich einen Aktivitätsanstieg nach oraler oder parenteraler Fettbelastung fest (ENGELBERG (1957, 1958)). So konnte u.a. JEFFRIES (1954) eindeutig einige Stunden nach oraler Olivenölgabe im Rattenplasma eine Kläraktivität nachweisen, während Tiere mit fettarmer Diät keine Reaktion zeigten. Diese Befunde wurden durch GROSSMAN u. PALM (1954), ROBINSON, JEFFRIES u. FRENCH (1954), KESSLER (1962) bestätigt; sie konnten ausserdem eine Ähnlichkeit der Eigenschaften des lipolytischen Systems des Postheparinplasmas und des Postabsorptionsplasmas feststellen, z.B. Temperatur- und pH-Optimum, Hemm- und Aktivatoreffekte.
Da eine Lipolyse niemals nach Heparingabe in vitro, sondern immer nur in vivo festgestellt werden konnte, musste man den Sitz des CF im Gewebe annehmen, von wo er durch Heparin oder Heparinoide freigesetzt oder aktiviert werden konnte. Aufgrund von Perfusionsversuchen liess sich eine Freisetzung des CF aus den verschiedensten Geweben des Körpers erreichen, z.B. aus dem Herzmuskel (AFINSEN (1952), ROBINSON u. JENNIGS (1965)), dem Unterhautfettgewebe (JEFFRIES (1954)), den Extremitäten (JEFFRIES (1954), ROBINSON (1959)), den Baucheingeweiden (ANFINSEN (1952)), und Lungengewebe (ANFINSEN (1952)). Aus Leber und Gehirn (SWANK u. LEVY (1952)) konnte man jedoch keinen CF gewinnen. Die Befunde von SWANK und LEVY sprachen für einen Abbau in der Leber. Spätere Untersucher konnten dies bestätigen (JEFFRIES (1954), SPITZER (1956)). Man stellte sogar eine deutlich erhöhte Kläraktivität fest bei Lebercirrhose und damit insuffizientem Inaktivierungsmechanismus der LPL (CONNOR u. ECKSTEIN (1958), YOSHITOSHI (1963)).

Neben diesen Perfusionsversuchen konnte KORN (1955) die LPL direkt aus Rattenherzextrakt, aus Fettgewebs-, Nieren-, Milz und Lungenacetonpuder isolieren und ihre klärende Wirkung an lipämischem Plasma oder Chylus demonstrieren, nicht aber an einfachen Triglyceriden. Er erreichte eine Lipolyse erst nach Inkubation der Ölemulsion für ca. 30 min bei 37° C mit normalem Plasma. KORN schrieb die aktivierende Wirkung auf die künstlichen Ölemulsionen vor allem den α_1-LP des Plasmas zu. Er stellte weiterhin einen inhibitorischen Effekt von NaCl, Na-pyrophosphat, Protaminsulfat usw. auf die LPL fest, und grenzte sie wegen der spezifischen Hemmeffekte und der notwendigen Plasmaaktivierung gegen andere Lipasen ab. BRADDON u. HAVEL (1953) hatten schon vorher den hemmenden Effekt von NaCl, Ammoniumsulfat, hohen Heparindosen, Sf 20-100-LP beschrieben, ebenfalls BROWN (1952), LEVY u. SWANK (1954) die Protaminhemmung in in-vivo-Versuchen, bei denen sie eine protrahierte Lipämie erreichen konnten. KORN stellte ausserdem einen inhibitorischen Effekt der während der Klärreaktion freigesetzten Fettsäuren fest. Durch Ca^{++}-Ionen- oder Albuminzugabe konnte er die FFA aber abfangen und damit einen ungestörten Klärvorgang erzielen. Heute gibt man bei in-vitro-Versuchen Albumin gegenüber Ca^{++}-Ionen den Vorzug, da Albumin während der Reatkion das Enzym stabilisiert und ausserdem zweiwertige Ionen die LPL hemmen sollen. KORN (1961) konnte später zeigen, dass die LPL aus dem Fettgewebe keine Fettsäurespezifität und keine Positionsspezifität aufweist, im Gegensatz zu EIBER u.M. (1966), der der Plasma-LPL eine spezifische Wirkung für die α-Bindung und eine Isomerase-Aktivität zuschreibt, ausserdem beobachtete er einen schnelleren Abbau gesättigter Fette, während ENGELBERG (1958, 1959) eine bevorzugte Hydrolyse ungesättigter pflanzlicher Fette beschrieb.

GRAHAM, GOFMAN u.M. (1951) stellten fest, dass neben der Lipämieklärung durch Heparin auch eine dramatische Änderung des LP-Spektrums nach Ultrazentrifugierung eintritt. Sie zeigten, dass grosse LDLP ($Sf_{10-40000}$), zu denen auch die CM gehören, im Laufe der Klärreaktion in kleinere LP mit hoher Dichte (Sf_{3-8}) umgewandelt werden.
HERBST u. HURLEY (1954, 1955), HERBST u. LEVER (1955), GORDON (1955) wiesen nach Heparininjektion wie auch nach Fettemulsionsgabe charakteristische Veränderungen im Elektropherogramm nach, die in einer beschleunigten Wanderung der α u. β-LP bestanden, wobei die α-LP sogar vor dem Albumin liefen. Man konnte beweisen, dass die Anlagerung der hydrolytisch auftretenden FFA hierfür verantwortlich war.
Seit der fundamentalen Entdeckung HAHNS (1943) war man bestrebt, irgendeinen therapeutischen Nutzen aus der induzierten beschleunigten Plasmaklärung nach Heparingabe zu ziehen. Man diskutierte einen möglichen angeborenen LPL-Mangel (HAVEL u. GORDON (1960), BOLZANO, SAILER, SANDHOFER, BRAUNSTEINER (1967)) bei der essentiellen Hyperlipämie, unter Umständen eine ungenügende Aktivierungsfähigkeit mit Heparin. Viele Autoren schreiben eine Anzahl von Lipidstoffwechselstörungen einem LPL-Aktivatormangel zu und berichten auch über beachtliche Erfolge nach Gabe von Heparin oder anderen sulfatierten Polyanionen mit Senkung der LP hoher Flotationskonstante und Beseitigung des Fettstaus im Blut und damit auch der Sekundärschäden insbesondere der Arteriosklerose, Coronarsklerose, stenocardischen Beschwerden nach Mahlzeiten usw..

1.2 Problemstellung

Die Abhängigkeit des Fettabstroms ins Gewebe vom SB-Gleichgewicht wurde von SOMMERKAMP (1967) beschrieben.

Sowohl bei akuter, wie auch bei chronischer metabolischer Alkalose verlief die Eliminierung aus dem Blut schneller, bei akuter oder chronischer metabolischer Acidose langsamer als bei Kontrolltieren mit ausgeglichenem SB-Haushalt. Nach Infusionsversuchen an Hunden konnte SOMMERKAMP eine umgekehrte lineare Beziehung zwischen H^+-Konzentration des Blutes und Eliminierungsgeschwindigkeit des Fettes feststellen. Untersuchungen an der Ratte ergaben die gleichen Ergebnisse, die sich ebenfalls statistisch sichern liessen (SOMMERKAMP u.M. 1968).
Um einen Einfluss der LPL als ursächlichen oder unterstützenden Faktor bei diesen unterschiedlichen Kläreigenschaften bei gestörtem SB-Gleichgewicht zu erkennen bzw. auszuschliessen, führten wir die folgenden Untersuchungen durch. Wir versuchten festzustellen, ob bei S-B-Entgleisungen der Ratte

a) eine veränderte endogene Kläraktivität
b) eine unterschiedlich grosse Freisetzung von LPL aus dem Gewebe durch Heparininjektion

vorliegt.

2. Material und Methoden

2.1 Allgemeines

(Tiermaterial, Futter, Gewicht, Narkose, Blutentnahme)

Als Versuchstiere wurden bei allen Experimenten männliche Wistar-Inzuchtratten verwendet. Das durchschnittliche Gewicht der Tiere betrug 315 ± 15 g. Wir bildeten 6 Gruppen zu je mindestens 10 Tieren. Einer Kontrollgruppe standen zwei Gruppen für die akute und chronische Alkalose und drei Gruppen für die akute und chronische Acidose und Hungeracidose gegenüber.

Die Tiere der Kontrollgruppe und der Gruppen für die akuten Störungen des SB-Haushalts bekamen Altromin R-15 Trockenfutter (Fa. ALTROPP, Lage/Lippe) als Standarddiät und Trinkwasser ad libitum.
Jeweils 10 Tiere wurden in einem Käfig mit Torfauslage gehalten.
Die Blutentnahmen erfolgten durch Herzpunktion in kurzer Äthernarkose (Äther pro narcosi). Kapillarblut entnahmen wir ohne Betäubung aus dem kupierten Schwanz.
Die Untersuchungen wurden mit Ausnahme der Hungeracidose während normaler Nahrungsaufnahme durchgeführt.
Einige Kontrolltiere bekamen vor Heparininjektion 5 ml NaCl (0,9%ig) i.p., um die Flüssigkeitsbelastung bei den akuten Störungen gleich zu halten (Tier A_1-A_5).

2.2 Versuchsandordnung

2.21 Erzeugung der akuten und chronischen Acidose

Akute Acidose (B-Tiere): Die Tiere bekamen eine Stunde vor Heparininjektion eine 100 mval/l NH_4Cl-Lösung in 0,9% NaCl i.p. injiziert (4ml/100g Körpergewicht).

Eine Stunde p.i. lag bereits eine starke metabolische Acidose vor.

Hungeracidose (C-Tiere): Die Hungeracidose erreichten wir durch 7tägige völlige Nahrungskarenz bei Normaltrinkwasser ad libitum. Die Tiere wurden in Einzelkäfigen gehalten, um ein gegenseitiges Auffressen zu verhindern.

Chronische Acidose (D-Tiere): Die Tiere dieser Gruppe bekamen 7 Tage lang eine wässrige 0,5%ige NH_4Cl-Acetazolamid (5g NH_4Cl + 2 Amp. Diamox (Fa. LEDERLE), zu je 500 mg auf 1000 ml Aqua bidest.)-Lösung als Trinkwasser und Altromin R-15 Trockenfutter ad libitum.

2.22 Erzeugung der akuten und chronischen Alkalose

Akute Alkalose (E-Tiere): Den Tieren dieser Gruppe injizierten wir eine Stunde vor Heparingabe eine 9,8%ige $NaHCO_3$-Lösung i.p. (2,0 ml/100g Körpergewicht).

Chronische Alkalose (F-Tiere): Eine chronische Kalium-Mangelalkalose konnten wir diätetisch und durch Steroidgabe erreichen. Die Tiere bekamen eine 3%ige $NaHCO_3$-Lösung als Trinkwasser ad libitum und ausschliesslich K-arme Kohlehydratkost (Grahambrot VITAPAN). Wir bestimmten den K-Gehalt des Grahambrotes flammenphotometrisch mit 0,35 mval/100g Frischgewicht. Die weitere Zusammensetzung betrug: 37% Wasser, 8,9% Protein, 1,8% Fette und 52,1 % Kohlehydrate.

Zusätzlich führten wir i.p.-Injektionen von Desoxycorticosteronglucosid (Percorten $^{(R)}$wasserlöslich, Fa.CIBA, Basel) durch, in steigenden Dosen bis maximal 2mg/100g/die. Diese Injektionen gaben wir über einen Zeitraum von 5 Wochen, anfangs alle 2 Tage, später täglich.

Um Torfaufnahme durch die Tiere zu vermeiden, polsterten wir die Käfige mit Zellstoff aus.

Zur Überprüfung des Alkalosegrades entnahmen wir zunächst wöchentlich, nachher alle 2-3 Tage Blutproben aus einer Schwanzvene und untersuchten sie mit der

Mikromethode nach ASTRUP.

2.23 Enzymgewinnung

Bei den in Rückenlage fixierten Tieren führten wir zunächst in Äthernarkose (Äther pro narcosi, Dauer ca. 1,5 min) eine percutane Herzpunktion durch und nahmen 1,2 ml Blut ab. Wir verwandten dabei jeweils eine 16er Kanüle, die mit der Spitze in der Herzkammer liegen blieb und durch die wir langsam unter mehrfacher Aspirationskontrolle Heparin (LIQUEMIN, Fa. La Roche) intracardial injizierten (2500 IE/kg Körpergewicht; 1:5 verdünnt in 0,9%iger NaCl). Anschliessend setzten wir die Tiere sofort wieder in den Käfig zurück. Nach 15 min. Heparineinwirkung wurde erneut Herzpunktion in Äthernarkose zur Gewinnung von ca. 7-8 ml Postheparinplasma durchgeführt. Wir brachten die Blutproben sofort nach Abnahme ins Eisbad (+ 4° C) und versetzten sie zur Gerinnungshemmung mit einem Tropfen in 0,9%iger NaCl 1:10 verdünntem Heparin je ml Blut. Nach Entnahme kleiner Blutmengen zur Blutgas- und Hämatokritbestimmung wurde das Blut bei 4500 U/min 12 min lang zentrifugiert, das Plasma abpipettiert und bis zur Analyse am gleichen Tage bei + 4° C im Eisbad aufbewahrt. Zur Bestimmung des Enzymaktivitätsmaximums in zeitlicher Abhängigkeit von der Heparininjektion gingen wir folgendermassen vor: Wir injizierten jeweils bei 3 Tieren mit ausgeglichenem SB-Haushalt und bei Tieren mit acidotisch oder alkalotisch gestörter Stoffwechsellage die übliche Heparinmenge intracardial und nahmen jeweils 1 min, 5 min, 15 min, 30 min (90 min) p.i. mittels Herzpunktion je 1 ml Blut ab. Die Punktion der Tiere erfolgte meist mittags in der Zeit zwischen 10 und 13 Uhr.

2.24 Darstellung des Substrats

Als Substrat für die LPL diente uns eine mit Tween 60 (Fa. ATLAS GOLDSCHMIDT, Essen) stabilisierte Cocosfettemulsion (EDENOX, Fa. Deutsche Hydrierwerke, Düsseldorf). Zur Herstellung der Stammemulsion erwärmten wir zunächst 15 g Fett im Wasserbad auf + 37° C versetzten es mit 0,5 g Tween 60 und 0,24 m $NaHCO_3$-Puffer ad 25 ml und emulgierten es in einem Glaszylinder mit dem Ultraturrax (Fa. JANKE und KUNKEL, Staufen/Brsg.) bei 20000 U/min eine min. lang. Die Stammemulsion verdünnten wir mit 0,24m $NaHCO_3$-Lösung und 20%igem Rinderalbumin (Fa. BEHRINGWERKE, Marburg), so dass das gebrauchsfertige Substrat 5% Cocosfett und 5% Rinderalbumin in 0,24 m $NaHCO_3$-Puffer enthielt. Die Albumingabe war zum Abfangen der im Verlaufe der Lipolyse auftretenden FFA erforderlich, die einen enzymhemmenden Einfluss ausüben (ROBINSON, FRENCH 1953, KORN 1955). Die enzymatische Reaktion spielte sich im alkalischen Milieu (pH 8,1) ab. Die Stammemulsion wurde jeden Versuchstag, die Gebrauchslösung für jeden Versuch frisch zubereitet. Wir bestimmten die Partikelgrösse fluoreszensmikroskopisch nachdem wir dünne Ausstriche 15 min in Formoldämpfen fixiert und 5 min mit Phosphin 3 R angefärbt hatten.

2.3 Messmethoden

2.31 Blutgasanalysen

Zur Charakterisierung der metabolischen Störung im SB-Haushalt diente das Standardbikarbonat (Stb) und der Basenüberschuss (base excess = BE) der Blutproben. Definitionsgemäss (JÖRGENSEN u. ASTRUP 1957) stellt das Stb die Bikarbonatkonzentration im Plasma dar,

wenn das Gesamtblut bei pCO_2 = 40 Torr und einer Temperatur von +38°C äquilibriert und das gesamte Hb oxydiert ist. Das Stb unterliegt damit standardisierten Bedingungen und schliesst keine respiratorischen S-B-Schwankungen ein. Es charakterisiert eine metabolische Störung und lässt sich bei bekanntem pCO_2 und Messung des entsprechenden Blut-pH leicht nach der HENDERSON-HASSELBALCH'schen Gleichung bestimmen:

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{HCO_3^-}{pCO_2 \times 0{,}03}$$

Basenüberschuss = BE gibt direkt die überschüssige Säure- oder Basenmenge in mäq/l Blut an. Positive BE-Werte drücken Überschuss an Base oder Mangel an Säure aus, umgekehrt gilt dies für negative BE-Werte.

Die Bestimmung der Stb- und BE-Werte führten wir nach einem Mikroverfahren nach ASTRUP durch, bei dem wir die Blutproben mit zwei bekannten CO_2-Drucken äquilibrierten und die jeweiligen pH-Werte bestimmten. Die Blut-pH-Messung wurde mit einem Radiometer-Messwagen (Fa. Radiometer, Kopenhagen) durchgeführt; die Messapparatur bestand aus einem pH-Meter (PHM 22), einer Glaselektrode (Typ 297 C), einer stationären Kalomel-Bezugselektrode (Typ K 497), einem Thermostaten, einer Saugpumpe und einer Äquilibrierungsapparatur. Das gesamte Elektrodensystem war auf 38,0 $\pm$ 0,1°C thermostatiert, das pH-Meter ermöglichte eine Ablesung von 0,01 pH-Einheiten, die Standardabweichung der S-B-Werte betrug $\pm$ 0,3 mäq/l.
Die zu messenden Blutproben wurden in heparinisierte Glaskapillaren von ca. 50 - 60 µl Volumen eingesaugt,

mit Plastikmasse verschlossen und bis zur Messung (max. 30 min) im Eisbad aufbewahrt.
Die Äquilibrierung führten wir mit O_2/CO_2 Gasgemischen mit ca. 4% und 8% CO_2 aus Stahlflaschen durch. Vor Gebrauch wurden die Gasgemische bei 38°C mit Wasserdampf gesättigt. Den genauen CO_2-Gehalt der einzelnen Chargen bestimmten wir volumetrisch mit der SCHOLANDER-Apparatur in mehrfachen Messungen und errechneten täglich die jeweiligen pCO_2-Werte nach dem Barometerdruck und dem Dampfdruck des Wassers bei +38°C:

$$pCO_2 = \frac{(B - 50)}{100} \times CO_2\ \%$$

Während der Äquilibrierung schüttelten wir die Blutproben über einen Elektromotor mit Exzenter 4 min lang b ei 2500 U/min, um einen ausreichenden Kontakt der durchströmenden Gasgemische mit den Blutproben zu erzielen. Vor der pH-Messung wurden die Messkapillaren der Glaselektroden mehrfach mit 0,9%iger NaCl und Aqua dest. durchgespült; ausserdem stellten wir das pH-Meter mit zwei Eichlösungen (Fa. Radiometer, pH 7,381 $\pm$ 0,005 und 6,840 $\pm$ 0,005) von genau bekanntem pH-Wert exakt ein.
Die am pH-Meter registrierten Werte für die jeweiligen äquilibrierten Blutproben wurden in ein Nomogramm (SIGGARD u. ENGEL 1960) eingetragen, beide Punkte miteinander verbunden und am Schnittpunkt mit der BE- und Stb-Kurve (HENDERSON-HASSELBALCH) die entsprechenden Werte abgelesen.

2.32 Bestimmung der LPL-Enzymaktivität

Die Bestimmung der Stoffwechselaktivität von Geweben und Zellen mittels manometrischer Methoden wurde erstmals von Otto WARBURG durchgeführt, indem er den durch Enzyme katalysierten Stoffumsatz und den damit verbundenen Verbrauch oder die Freisetzung von Gasen bestimmte. Zur Erfassung dieses Gasumsatzes stehen zwei Methoden zur Verfügung:

a) volumenkonstante Druckmessung
b) druckkonstante Volumenmessung

Bei den vorliegenden Untersuchungen wandten wir die 1. Methode an, da sie erfahrungsgemäss genauere Ergebnisse liefert. Zum genaueren Verständnis der manometrischen Messmethode, die im Prinzip nach den Angaben von O. KRAUPP (1956) durchgeführt wurde, zunächst einige kurze technische Erläuterungen:
Die Manometer zur CO_2-Druckmessung bestehen aus einer U-förmigen Kapillare (Ø 0,8 - 1,0 mm) mit einem am unteren Pol befindlichen Gummischlauch (ca. 8 cm lang) als Reservoir für die Manometerflüssigkeit. Der rechte Schenkel ist mit dem Reaktionsgefäss verbunden, der linke kommuniziert frei mit der Aussenluft. Zu jedem Manometer gehört ein bestimmtes Reaktionsgefäss, für die zusammen jeweils eine bestimmte Gefässkonstante gültig ist. Sie werden über Normalschliffe luftdicht miteinander verbunden. Mittels eines Dreiwegehahns lässt sich das Manometer an die Aussenluft oder an das Reaktionsgefäss anschliessen. Jedes Gefäss besteht aus einem Hauptraum und einem birnenförmigen Anhang. Der Hauptraum dient

zur Aufnahme des Substrats, der Anhang wird mit der Enzympräparation beschickt und kann durch Neigen des Gefässes leicht in den Hauptraum eingekippt werden. Das Reaktionsgefäss wird in das Wasser eines Thermostatenbades eingetaucht. Jede Reaktion im Gefäss , die Gas freisetzt oder verbraucht, führt zu einer Verschiebung der Manometerflüssigkeit. Zur volumenkonstanten Druckmessung wird der Flüssigkeitsmeniskus der rechten Kapillare wieder auf die vorgegebene Eichmarke (Nullmarke) vor Reaktionsbeginn eingestellt. Die Druckänderung lässt sich nun an der Abweichung des Meniskus der linken unter Atmosphärendruck stehenden Kapillare ablesen (in mm der Manometerflüssigkeit). Die Grösse der Abweichung des Flüssigkeitsspiegels hängt von mehreren Faktoren ab, die in eine Gefässkonstante eingehen, einem Proportionalitätsfaktor, mit dem die Druckänderung am Manometer multipliziert werden muss, um die freigesetzte Menge CO_2 zu bestimmen:

$$x = h \left(\frac{V_G \times \frac{273}{T} + V_F \times \alpha}{p_o} \right)$$

x = gebildete Gasmenge
h = abgelesene Druckänderung
V_G = Gasraumvolumen in µl
V_F = Flüssigkeitsvolumen in µl
p_o = Normaldruck in mm Manometerflüssigkeit
α = BUNSEN'scher Absorptionskoeffizient

Als Manometerflüssigkeit dient Brodie-Lösung (Fa. BRAUN, Melsungen; 23g NaCl + 5g Na-Cholat ad 500 ml H_2O, mit Thymollösung konserviert und mit Methylenblau zur besseren Kontrastierung angefärbt).

Die Dichte der Brodie-Lösung beträgt 1,033 bei Raumtemperatur. Einem Normaldruck p_o = 760 mmHg entspricht eine Brodiesäule von 10000 mm.
Thermobarometer: Da der linke Schenkel des Manometers mit der Aussenluft in Verbindung steht, muss sich jede atmosphärische Druck- oder Temperaturschwankung als Fehlerquelle auf den Manometerdruck auswirken. Zur Erfassung dieser enzymaktivitätsunabhängigen Druckänderungen wird daher während der gesamten Versuchsdauer ein Reaktionsgefäss mitgeführt, das anstelle des Enzym-Substratgemisches der übrigen Gefässe lediglich eine volumengleiche Menge Substrat enthält. Die Druckänderungen der Versuchsmanometer werden bei jeder Ablesung mit dem Thermobarometer korrigiert.
Um einen optimalen Kontakt des Enzyms mit dem Substrat zu erreichen, werden die Reaktionsgefässe während der gesamten Versuchsdauer im Thermostatenbad über einen Elektromotor geschüttelt.
Die Enzymaktivitätsmessung der nachfolgenden Untersuchungen wurde nach folgendem Prinzip durchgeführt: Die LPL der Plasmapräparation spaltet die Triglyceride des Substrats hydrolytisch auf; die dabei freiwerdenden Fettsäuren setzen aus dem $NaHCO_3$-Puffer CO_2 frei, das eine Druckänderung im Reaktionssystem bewirkt. Diese Druckänderung ist am Manometer ablesbar und entspricht der LPL-Aktivität der jeweiligen Plasmaprobe. Die Fettpartikel der Emulsion können nach BROWN, BOYLE (1953) und KORN (1955) als Äquivalente der Chylomikronen, wie sie im Chylus oder postalimentären Plasma auftreten, angesehen werden, da durch die Gegenwart des Plasmas ein Protein-Lipid-Komplex gebildet wird,

der als physiologisches Substrat der LPL gelten kann.

Technische Durchführung:

Das Systemvolumen der einzelnen Manometer- Reaktionsgefässkombinationen lag zwischen 13,326 und 16,672 µl. Die entsprechenden Gefässkonstanten wurden wie oben beschrieben errechnet; sie betrugen zwischen 1,1021 und 1,4054.

Von dem gebrauchsfertigen Substrat wurden jeweils 1,6 ml in den Haupttrog der WARBURG-Gefässe pipettiert und 0,4 ml der Enzympräparation in den Seitentrog. Nach Anschliessen an die entsprechenden Manometer (Abdichten mit Schliffett BRAUN, Melsungen) hängten wir die WARBURG-Gefässe in das Thermostatenbad des WARBURG-Apparates "V 85" (Fa. Braun, Melsungen) mit einer Temperatur von 37°C ein und schüttelten mit einer Frequenz von 107/min und einem Ausschlag von 37 mm im Leerlauf bei offenem Manometerhahn zunächst 15 min zur Eliminierung der Spontanhydrolyse. Anschliessend kippten wir das Plasma aus dem Seitentrog zu dem Substratgemisch des Haupttroges und bemühten uns, durch mehrmaliges vorsichtiges Zurückgiessen alle Plasmareste zu erfassen. Unter weiterem Schütteln wurde das Substrat-Enzym-Gemisch der WARBURG-Gefässe mit einem N_2-CO_2-Gasgemisch (5% CO_2, 95% N_2) unter einem mittleren Druck von 50 mm Brodiesäule 10 min lang durchströmt, um einen Gleichgewichtszustand des CO_2 der flüssigen und der Gasphase zu erreichen. Zur Wasserdampfsättigung strömte das Gas durch eine mit Wattefilter versehene Waschflasche mit Aqua dest.. Um alle Luftreste aus dem durchgasten System zu entfernen, war es notwendig, während der Durchgasung den Flüssigkeitsschenkel der rechten Kapillare mehrmals durch Druck auf den Gummireserve-

behälter hochzupressen. Die gleichzeitige Durchströmung aller Reaktionssysteme erreichten wir über eine Verteilerkugel aus Glas.
Sofort nach Begasung wurde der Ventilstopfen der Reaktionsgefässbirne geschlossen, um ein erneutes Einströmen atmosphärischer Luft zu verhindern. Die Reaktionsgefässe mussten zu diesem Zweck kurzfristig aus dem Thermostatenbad herausgenommen werden. Sie standen danach nur noch über den Dreiwegehahn der Manometer mit der Aussenluft in Verbindung. Um eine vollständige Erwärmung des Gas- und Flüssigkeitsmilieus auf 37°C zu erreichen, wurden weitere 5 min im Leerlauf geschüttelt. Dann stellten wir den Meniscus der Manometerflüssigkeitssäule der rechten Kapillare auf den Fixpunkt "15", notierten die bei einigen Manometern infolge unterschiedlicher Adhäsion auftretenden geringfügigen Abweichungen der linken Säule und schlossen dann die Manometerhähne. Damit war der Startpunkt der Enzymaktivitätsmessung gesetzt. Die Ablesung erfolgte alle 30 min über einen Zeitraum von 3 - 4 Stunden. Den abgesunkenen Meniskus der rechten Säule brachten wir hierzu wieder auf den Fixpunkt "15" zurück und lasen den Druckanstieg am linken Miniskus in mm Brodiesäule ab. Als Vergleichspunkt für alle Messungen galt jeweils der 180-min-Wert.

2.33 Hämatokritbestimmung

Zur Hämatokritbestimmung saugten wir geringe Mengen (ca.15 ul) in etwa 7,5 cm lange dünne Glaskapillaren und zentrifugierten in der ECCO-Zentrifuge (Fa. WILKE, Hamburg) 5 min bei 14000 u/min.

2.4 Statistische Auswertung

Unsere Messergebnisse werteten wir nach den gebräuchlichen Formeln aus (DOCUMENTA GEIGY, Basel, 1955).

Mittelwert: $\bar{x} = \frac{1}{N}$

Standardabweichung:

$$s_{x_i} = \sqrt{\frac{s(x-\bar{x})^2}{N-1}}$$

Signifikanzprüfung der Differenz zweier Mittelwerte:

Doppelsteuung:

$$s^2_{x,x'} = \frac{S(x^2) - \bar{x}S(x) + S(x'^2) - \bar{x}'S(x')}{N + N' - 2}$$

Standardabweichung der Mittelwertsdifferenz:

$$s_D = \sqrt{\frac{s^2_{x,x'}}{N} + \frac{s^2_{x,x'}}{N'}}$$

$$t = \frac{x - x'}{s_D}$$

Die Wahrscheinlichkeit p mit dem Freiheitsgrad

$$m = N + N' - 2$$

wurde aus den Tabellen der t-Verteilung entnommen.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Störung des Säure-Basen-Haushalts (s.Abb. 1)

3.11 Kontrolltiere

Das S-B-Gleichgewicht der Kontrolltiere (n = 18) war mit einem BE = -1,0 ± 1,7 mäq/l und einem Stb = 23,2 ± 1,3 mäq/l für das Präheparinplasma ausgeglichen. Die Werte für das Postheparinplasma lagen mit einem BE = -2,7 ± 1,4 mäq/l und einem Stb = 21,9 ± 1,0 mäq/l im schwach sauren Bereich, wahrscheinlich infolge der zusätzlichen Äthernarkose.

3.12 Akute und chronische Acidose: (s.Abb. 1)

Bei den akuten Acidosetieren (n = 11) lag schon 1 Stunde nach i.p. Injektion von NH_4Cl eine ausgeprägte Acidose vor mit Werten von BE = -13,2 ± 3,3 mäq/l und Stb = 14,3 ± 2,3 mäq/l für das Präheparinplasma und BE = -13,7 ± 3,3 mäq/l und Stb 14,0 ± 2,3 mäq/l für das Postheparinplasma.
Der Acidosegrad der chronischen Gruppen war nicht so ausgeprägt. Bei der eigentlichen chronischen Acidose (n = 11) erzielten wir Werte von BE = -7,5 ± 2,1 mäq/l und Stb = 18,3 ± 1,5 mäq/l für das Präheparinplasma und von BE = -8,1 ± 1,9 mäq/l und Stb = 17,8 ± 1,6 mäq/l für das Postheparinplasma.

Bei der Hungeracidose (n = 10) erreichten wir über einen Zeitraum von 7 Tagen eine mässige Acidose mit folgenden Werten: Präheparinplasma: BE = -6,3 ± 1,7 mäq/l, Stb = 19,2 ± 1,3 mäq/l;

Postheparinplasma: BE = -7,0 ± 2,0 mäq/l, Stb = 18,7 ± 1,3 mäq/l.
Das Körpergewicht der Tiere nahm während der Hungerperiode im Mittel von 332 ± 34 g auf 229 ± 31 g ab. Die D-Tiere (chron.Acidose) zeigten innerhalb von 7 Tagen eine Gewichtsabnahme von 333 ± 47 g auf 301 ± 45 g, sodass der Hungereffekt auf den Acidosegrad dieser Gruppe wohl nur einen unwesentlichen Einfluss hatte.
Der Stb-Abfall aller Acidosegruppen war gegenüber den Kontrollen signifikant ($p < 0,001$).

3.13 Akute und chronische Alkalose (s.Abb. 1)

Bei den E-Tieren (akute Alkalose, n = 11) konnten wir 1 Stunde nach i.p. Injektion von $NaHCO_3$-Lösung eine deutliche Alkalisierung feststellen mit Werten von BE = + 19,0 ± 2,7 mäq/l und Stb = 43,8 ± 4,0 mäq/l für das Präheparinplasma und BE = +18,3 ± 2,3 mäq/l und Stb = 43,1 ± 3,4 mäq/l für das Postheparinplasma.

Die chronische Alkalose (n = 12) entwickelte sich erst über einen Zeitraum von 5 Wochen mit steigender Dosierung der Corticoidinjektionen. Der Alkalosegrad war mit BE = +10,3 ± 2,9 mäq/l und Stb = 33,2 ± 2,8 mäq/l für das Präheparinplasma und BE = +10,0 ± 3,1 mäq/l und Stb = 32,9 ± 3,1 mäq/l für das Postheparinplasma nicht so ausgeprägt wie bei der Gruppe mit akuter Störung, aber gegenüber den Kontrolltieren ebenfalls signifikant ($p < 0,001$).

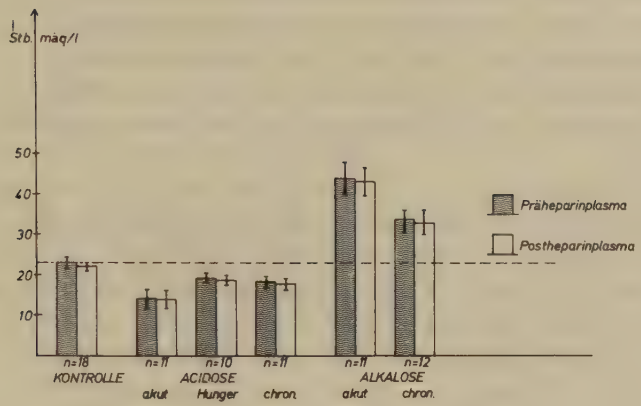

Abb. 1 Ergebnisse der experimentellen SB-Störung (Stb) bei den einzelnen Versuchsgruppen.
Ordinate: Stb-Mittelwerte mit Standardabweichung

3.2 Ergebnisse der Enzymaktivitätsbestimmung

3.21 Enzymaktivitätsgipfel in zeitlicher Abhängigkeit von der Heparininjektion (s. Abb. 2)

Schon 1 min. p.i. erreichten wir eine durchschnittliche Aktivität von 80,4 ± 12,8 µ l ; das Maximum lag aber b ei allen Tieren mit flachem Gipfel bei 15 min p.i. mit einer Aktivität von 98,3 ± 14,4 µl. Danach kam es wieder zu einem Abfall der LPL-Aktivität. Wir verwendeten daher bei allen unseren Versuchen das 15-min-Postheparinplasma.
Wir führten ausserdem Kontrollversuche durch, bei denen wir anstelle des Heparins eine gleichgrosse

Menge 0,9%iger NaCl-Lösung intracardial injizierten. Die 15-min-p.i.-Aktivität unterschied sich nicht wesentlich von der normalen endogenen Aktivität. Zur weiteren Kontrolle fügten wir dem Normalblut sofort nach Punktion eine der Injektion entsprechende Heparinmenge zu; auch hier war kein Aktivitätsunterschied feststellbar.

Ausserdem bestimmten wir die Standardabweichung der LPL-Messmethode. Zu diesem Zweck gewannen wir das 15-min-Postheparinplasma zweier Normaltiere (je 4 ml), mischten es und beschickten alle WARBURG-Gefässe mit dem gleichen Plasmagemisch. Der Mittelwert $\bar{x}$ betrug 114,1 µl mit einer Standardabweichung von s = 2,3. Die prozentuale Abweichung von 2,02% lag somit gut im Toleranzbereich.

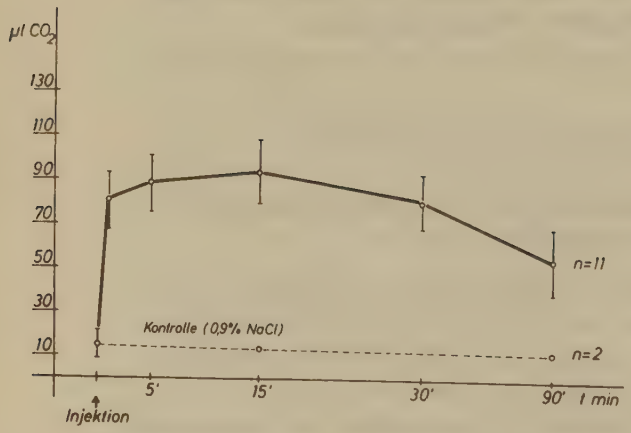

Abb. 2:

LPL-Aktivität in zeitlicher Abhängigkeit von der Heparininjektion.
Ordinate: freigesetzte CO_2-Menge (in µl) als Mass der LPL-Aktivität
Abszisse: Blutentnahme (in µl) nach Heparininjektion.

3.22 Enzymaktivität bei Normaltieren (s. Abb. 3)

Die an 18 Normaltieren mit ausgeglichenem SB-Haushalt durchgeführten Untersuchungen ergaben eine mittlere endogene LPL-Aktivität von 16,4 ± 2,4 µl CO_2/ 0,4 ml Plasma nach 180 min Inkubation. Das Postheparinplasma zeigte eine Aktivität von 109,1 ± 11,9 µl CO_2. Der Anstieg betrug das 6,6-fache.

3.23 Enzymaktivitäten bei acidotischen Tieren (s.Abb. 3 u.4)
Die Tiere mit ausgeprägter akuter Acidose zeigten eine mittlere endogene LPL-Aktivität von 15,0 ± 3,4 µl CO_2 ($p < 0,3$) und eine gegenüber der Kontrollgruppe leicht herabgesetzte Postheparinplasmaaktivität von 99,5 ± 13,0 µl CO_2 ($p < 0,1$).
Bei der Hungeracidose lag die endogene Aktivität mit 12,5 ± 3,1 µl CO_2 signifikant ($p < 0,005$) unter den Kontrollwerten, die LPL-Stimulierung mit Heparin blieb jedoch mit einer Steigerung um das 8,7-fache auf 108,9 ± 13,2 µl CO_2 erhalten ($p < 0,975$).
Bei der chronischen Acidose lagen sowohl die endogenen LPL-Werte mit 15,5 ± 2,9 µl CO_2 als auch die Postheparinplasmaaktivitäten mit 105,3 ± 10,8 µl CO_2 im Normbereich (endogen $p < 0,4$, post-Heparin $p < 0,4$).

3.24 Enzymaktivitäten bei alkalotischen Tieren (s.Abb. 5)

Die akut alkalotischen Tiere zeigten mit einer endogenen LPL-Aktivität von 16,8 ± 4,4 µl CO_2 und einer Postheparinplasmaaktivität von 100,2 ± 14,9 µl CO_2 keine Abweichung von der Norm, der Anstieg betrug das 6,0-fache (endogen $p < 0,8$, post-Heparin $p < 0,2$). Die chronischen Alkalosetiere lagen mit Werten von 15,6 ± 2,7 µl CO_2 für die endodene und von 100,0 ± 12,4 µl CO_2 für die Postheparinplasma-LPL-Aktivität ebenfalls im Normbereich (6,0-facher Anstieg) (endogen $p < 0,5$, post-Heparin $p < 0,1$).

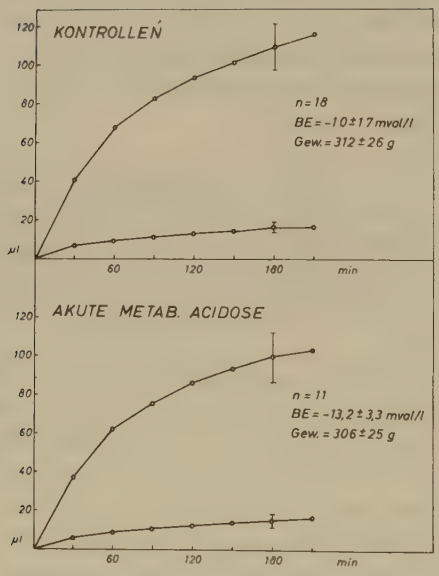

Abb. 3 Lipolytische Plasmaaktivität bei Tieren mit ausgeglichenem SB-Haushalt (Gruppe A) und bei Tieren mit akuter metabolischer Acidose (Gruppe B).
Ordinate: freigesetzte CO_2-Menge (in µl)
Abszisse: Inkubationszeit (in min)

Die Kurve mit flachem Verlauf gibt jeweils die Aktivität des Präheparinplasmas, die mit steilem Verlauf die des Postheparinplasmas wieder.

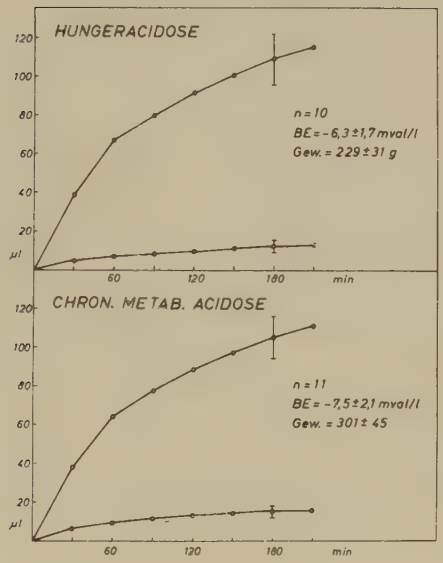

Abb. 4: Lipolytische Plasmaaktivität bei Tieren mit Hungeracidose (Gruppe C) und bei Tieren mit chron. metabol. Acidose (Gruppe D)

Ordinate: freigesetzte CO_2-Menge (in µl)

Abszisse: Inkubationszeit (in min)

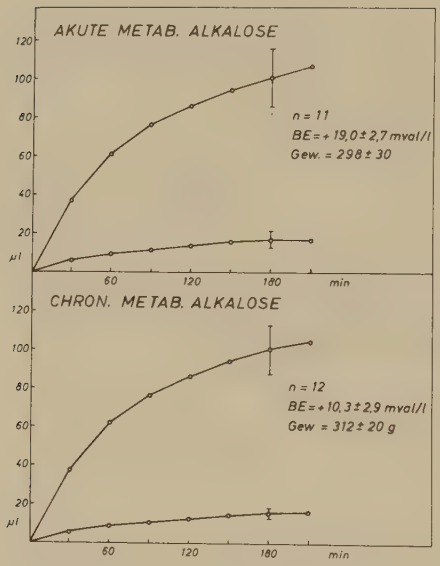

Abb. 5: Lipolytische Plasmaaktivität bei Tieren mit akuter metabolischer Alkalose (Gruppe E) und bei Tieren mit chron. metabol. Alkalose (Gruppe F).

Ordinate: freigesetzte CO_2-Menge (in µl)

Abszisse: Inkubationszeit (in min)

3.25 Enzymaktivitäten nach Fettinjektion (s.Abb. 6)

Wir entnahmen den Tieren mittels Herzpunktion 1 ml Blut zur Bestimmung der normalen endogenen Kläraktivität. Dann injizierten wir 1 ml/100g Körpergewicht einer 20%igen Fettemulsion (Intralipid (R)) in eine Schwanzvene und führten 30 min, 60 min und 120 min danach erneut Herzpunktion durch zur Bestimmung der fettinduzierten Kläraktivität.
Dabei ergab sich bei den Kontrollen (n = 3, mittlere Blutgaswerte: BE = -2,0 mäq/l, Stb 22,4 mäq/l), bei der akuten Acidose (n = 2, mittl.Blutgaswerte: BE = -15,7 mäq/l, Stb 12,5 mäq/l), bei der akuten (n = 2, mittl. Blutgaswerte: BE = +19,8 mäq/l, Stb = 45,1 mäq /l) und chronischen Alkalose (n = 1, mittl. Blutgaswerte: BE = +9,0 mäq/l, Stb 31,8 mäq/l) ein mässiger LPL-Anstieg mit seinem Maximum bei 30 min p.i. Die mittlere endogene LPL-Aktivität von 15,1 µl CO_2 stieg auf 20,7 µl CO_2 an. Nach 120 min p.i. hatte sich die Kläraktivität wieder normalisiert.

3.3 Ergebnisse der Hämatokritbestimmung

In allen Versuchsgruppen führten wir Hämatokritbestimmungen durch und erhielten folgende Durchschnittswerte: Die Kontrolltiere zeigten einen Abfall von 45,3% für das prä-Heparin-Vollblut auf 41,5% für das post-Heparinvollblut. Die Hämatokritwerte der Tiere in akuter Acidose waren mit 40,5% vor und 36,5% nach Heparininjektion leicht erniedrigt, die der Hungeracidose mit 47,8 % vor und 43,8 % nach Heparininjektion gegenüber den Kontrollen erhöht. Bei den übrigen Gruppen lagen die Hämatokritdurchschnittswerte etwas unter den

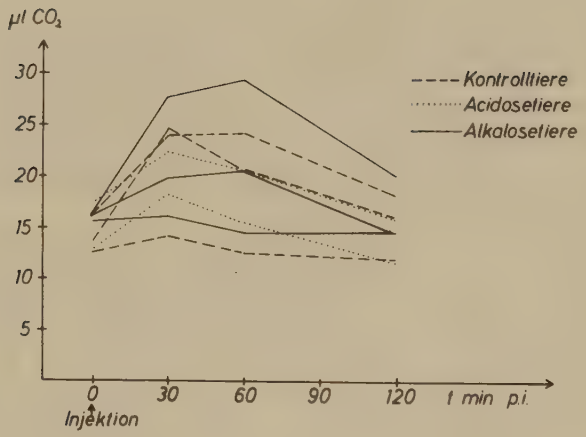

Abb. 6: Lipolytische Plasmaaktivität nach Fettinjektion (Intralipid (R))
Ordinate: freigesetzte CO_2-Menge (in µl)
Abszisse: Zeit der Blutentnahmen nach Fettinjektion (in min).
Jede Kurve repräsentiert ein Einzeltier.

Kontrollwerten:

Chron. Acidose: 43,3 % vor und 39,7 % nach Injektion
akute Alkalose: 42,2 % vor und 38,0 % nach Injektion
chron.Alkalose: 42,8 % vor und 38,7 % nach Injektion

Der durchschnittliche Hämatokritwert aller Gruppen betrug 43,5 % vor und 39,6 % nach Heparininjektion, das entspricht einem Abfall von 9,0 % des Ausgangswertes.
Infolge dieser Blutverdünnung vor Injektion und der Injektion selbst ist der LPL-Aktivitätsanstieg durch die Heparininjektion bei allen Versuchen um ca. 9 % höher zu bewerten.

Blutgaswerte der Kontrolltiere — Tabelle I

	BE mäq/l		Stb	
Ratte	prä-Heparin	post-Heparin	prä-Heparin	post-Heparin
A1	0,0	- 1,2	24,0	23,0
A2	- 2,9	- 4,8	21,7	20,4
A3	+ 1,3	-0 ,4	25,0	23,5
A4	+ 1,7	- 1,5	25,2	22,7
A5	- 0,3	- 2,8	23,6	21,8
A6	+ 0,8	- 4,6	24,5	21,2
A7	- 0,2	- 3,0	23,8	21,6
A8	- 1,4	- 0,4	22,8	23,5
A9	- 3,3	- 4,2	21,5	20,9
A10	- 0,9	- 1,5	23,2	22,8
A11	+ 0,2	- 1,3	24,1	22,9
A12	- 1,9	- 2,8	22,5	21,9
A13	- 3,7	- 4,4	21,2	20,6
A14	+ 0,5	- 2,0	24,3	22,4
A15	- 1,9	- 2,2	22,5	22,2
A16	- 0,3	- 2,9	23,5	21,6
A17	- 3,3	- 4,0	21,3	20,9
A18	- 1,9	- 3,8	22,5	21,1
$\bar{x}$	- 1,0	- 2,7	23,2	21,9
s	± 1,7	± 1,4	± 1,3	± 1,0

n = 18

Blutgaswerte der B-Tiere (akute Acidose) — Tabelle II

	BE mäq/l		Stb	
Ratte	prä-Heparin	post-Heparin	prä-Heparin	post-Heparin
B1	-10,0	-11,0	16,7	16,0
B2	-11,5	-11,9	15,7	15,6
B3	-12,8	-13,1	14,7	14,3
B4	- 8,5	- 9,2	17,6	17,2
B5	-13,5	-13,8	14,0	13,8
B6	-17,2	-17,9	11,4	11,1
B7	-11,2	-12,1	15,8	15,1
B8	-10,3	-10,0	16,2	16,5
B9	-15,5	-15,8	12,7	12,4
B10	-16,5	-16,7	12,0	11,8
B11	-18,8	-18,9	10,9	10,7
$\bar{x}$	-13,2	-13,7	14,3	14,0
s	± 3,3	± 3,3	± 2,3	± 2,3

n = 4

Tabelle III

Blutgaswerte der C-Tiere (Hungeracidose)

	BE		mäq/l	Stb
Ratte	prä-Heparin	post-Heparin	prä-Heparin	post-Heparin
C1	-7,1	-8,2	18,6	17,9
C2	-5,8	- 6,4	19,7	19,2
C3	- 7,3	- 8,0	18,4	18,0
C5	- 4,8	- 5,2	20,3	20,0
C6	- 7,3	- 8,5	18,3	17,5
C8	- 8,9	- 9,6	17,5	16,8
C9	- 5,0	- 4,2	20,1	20,6
C10	- 8,1	- 9,1	17,8	17,2
C11	- 4,8	- 5,5	20,3	19,7
C14	- 3,7	- 4,8	21,2	20,4
$\bar{x}$	- 6,3	- 7,0	19,2	18,7
$s_{x\,i}$	± 1,7	± 2,0	± 1,3	± 1,3

n = 10

Tabelle IV

Blutgaswerte der D-Tiere (chron. Acidose)

	BE		mäq/l	Stb
Ratte	prä-Heparin	post-Heparin	prä-Heparin	post-Heparin
D1	- 6,1	- 7,1	19,4	18,6
D2	-10,2	-10,0	16,5	16,6
D3	- 7,3	- 7,8	18,3	18,2
D4	-10,5	-11,2	16,2	15,7
D5	- 6,1	- 6,9	19,3	18,8
D6	- 5,0	- 6,1	20,3	19,3
D7	- 8,5	- 9,2	17,7	17,1
D8	-10,2	-11,0	16,4	14,9
D9	- 6,0	- 5,7	19,3	19,6
D10	- 5,2	- 5,9	20,0	19,5
D11	- 7,4	- 8,5	18,2	17,6
$\bar{x}$	- 7,5	- 8,1	18,3	17,8
s_{xi}	± 2,1	± 1,9	± 1,5	± 1,6

n = 11

Tabelle V

Blutgaswerte der E-Tiere (akute Alkalose)

	BE		mäq/l	Stb
Ratte	prä-Heparin	post-Heparin	prä-Heparin	post-Heparin
E1	+ 22,0	+ 20,0	48,0	45,5
E2	+ 19,9	+ 19,5	45,3	44,9
E3	+ 20,0	+ 20,0	45,3	45,2
E4	+ 17,0	+ 16,0	40,5	39,3
E5	+ 19,8	+ 19,1	45,1	44,1
E6	+ 17,8	+ 15,0	41,3	38,5
E7	+ 22,0	+ 20,1	48,4	45,8
E8	+ 21,0	+ 21,3	47,5	48,0
E9	+ 16,0	+ 17,3	39,5	41,5
E10	+ 20,1	+ 19,2	45,3	44,2
E11	+ 13,2	+ 14,2	36,1	37,2
$\bar{x}$	+ 19,0	+ 18,3	43,8	43,1
s_{xi}	± 2,7	± 2,3	± 4,0	± 3,5

n = 11

Tabelle VI

Blutgaswerte der F-Tiere (chron. Alkalose)

Ratte	prä-Heparin	post-Heparin	prä-Heparin	post-Heparin
F1	+ 8,3	+ 8,5	31,2	31,3
F2	+ 7,0	+ 6,2	30,0	29,3
F3	+11,9	+10,5	34,8	33,2
F4	+ 9,2	+ 9,0	32,0	31,8
F5	+12,1	+12,8	35,0	35,5
F6	+12,1	+12,4	35,0	35,2
F7	+ 3,5	+ 3,0	26,6	26,2
F8	+10,9	+10,5	33,8	33,2
F9	+11,0	+ 9,0	33,8	31,7
F10	+12,2	+11,7	35,1	34,4
F11	+11,8	+12,0	34,5	35,0
F12	+13,8	+14,3	36,9	37,6
$\bar{x}$	+10,3	+10,0	33,2	32,9
s_{xi}	± 2,9	± 3,1	± 2,8	± 3,1

n = 12

Tabelle VII

Bestimmung der Standardabweichung des WARBURG-Apparates ($\mu l CO_2$)

Reaktionssystem	30	60	90	120	150	180 min
C 853	41,7	66,4	82,2	94,8	106,2	112,6
J 936	42,3	67,4	83,9	96,5	108,4	116,6
J 976	40,5	64,1	81,1	92,9	104,0	108,6
L 362	43,8	67,4	85,5	98,7	109,9	118,0
L 512	42,2	66,3	83,2	96,2	106,6	114,8
N 749	42,2	65,3	82,5	96,2	106,3	114,7
N 755	41,0	65,1	82,7	95,7	106,1	112,0
N 900	43,9	67,8	83,1	97,1	107,1	114,5
O 293	41,8	65,3	82,4	95,9	105,9	114,7
P 444	41,3	65,4	81,4	96,3	106,1	113,0
Q 715	41,8	66,2	82,4	97,4	107,5	115,0
U 677	42,2	67,1	83,2	97,4	106,9	115,3
X 525	41,3	65,0	82,6	95,2	106,3	114,1
$\bar{x}$						114,1
s_{xi}						± 2,3
%						2,02

Tabelle VIII

Bestimmung des LPL-Aktivitätsgipfels nach Heparininjektion ($\mu l CO_2$)

		prä	1'	5'	15'	30'	90'	p.i.
Kontrollen	R1	14,3	88,4	95,2	105,4	90,2	60,3	
	R2	16,4	58,2	63,4	70,3	62,2	+	
	R3	15,2	92,7	98,8	110,9	75,0	+	
Akute Acidose	R4	17,4	60,3	63,2	79,7	68,2	+	
	R5	9,8	75,9	93,4	120,3	101,3	80,3	
	R6	16,0	78,3	80,0	88,4	72,3	64,5	
Akute Alkalose	R7	12,1	91,4	100,2	101,2	87,3	42,1	
	R8	17,3	93,2	98,3	104,5	83,2	53,1	
	R9	16,1	70,4	86,2	92,3	70,5	51,3	
chron.Acidose	R10	15,0	90,1	96,8	102,1	79,7	54,2	
chron. Alkalose	R11	14,2	85,6	93,7	105,8	99,1	30,6	
i.card.NaCl	Ko1	13,8			13,2		12,5	
	Ko2	15,3			13,8		12,0	
i.vitro Heparin	Ko3	15,2	13,7					
$\bar{x}$		14,8	80,4	88,1	98,3	80,8	54,5	
s_{xi}		± 6,6	±12,8	±13,6	±14,4	±12,7	±14,8	

Tabelle IX

Endogene LPL-Aktivität der Kontrolltiere (μl CO_2)

Ratte	30	60	90	120	150	180	210 min
A1	5,7	6,9	8,2	9,5	10,1	12,6	13,3
A2	6,0	7,9	10,6	12,6	14,5	15,2	15,9
A3	8,5	9,2	11,1	14,4	15,7	17,0	18,3
A4	8,2	11,4	12,0	14,5	15,8	18,3	19,0
A5	5,3	8,6	7,9	9,9	10,6	13,2	13,9
A6	5,9	8,5	11,1	12,4	14,4	15,0	15,7
A7	8,2	12,0	13,3	13,9	15,2	16,4	
A8	9,9	12,6	14,6	15,9	18,5	22,5	
A9	7,2	9,8	12,4	13,7	15,0	15,7	
A10	7,2	9,8	11,1	13,1	14,4	15,0	15,0
A11	7,8	11,8	13,1	13,7	15,0	16,3	17,0
A12	6,5	9,8	10,5	11,8	12,4	13,1	13,7
A13	7,4	10,9	12,0	13,8	15,5	17,8	
A14	6,5	9, 8	12,4	14,4	16,3	18,3	19,0
A15	5,9	9,3	10,6	12,6	14,5	16,5	17,2
A16	5,9	9,1	12,4	15,0	17,0	19,0	20,3
A17	5,7	8,2	10,1	12,7	14,5	16,4	17,1
A18	5,2	9,1	11,1	13,1	15,0	17,0	17,6
$\bar{x}$	6,8	9,7	11,4	13,2	14,7	16,4	16,6
s_{xi}						$\pm$ 2,4	

n = 18

Tabelle X

LpL-Aktivität der Kontrolltiere - Postheparinplasma

Ratte	30	60	90	120	150	180	210 min
A1	39,7	67,8	80,4	89,4	96,5	104,4	111,9
A2	39,4	68,7	82,0	92,7	98,7	108,5	118,0
A3	50,3	74,9	99,8	110,4	125,6	137,1	144,4
A4	41,0	68,3	83,7	93,2	98,6	106,0	113,1
A5	46,5	79,1	94,4	104,6	113,4	125,0	129,8
A6	33,4	50,7	62,6	74,2	81,9	89,0	92,7
A7	40,8	67,1	83,8	93,3	100,9	105,5	
A8	31,6	51,8	61,6	71,0	79,2	84,7	
A9	43,1	71,6	86,1	98,9	109,4	122,9	
A10	42,7	70,1	85,4	97,3	103,6	110,8	114,2
A11	39,0	68,2	81,9	92,3	98,6	106,0	113,0
A12	40,2	66,6	82,9	94,0	101,6	107,2	110,5
A13	41,0	68,3	82,6	93,9	105,2	111,7	116,5
A14	40,0	73,1	86,0	98,6	108,3	116,5	121,9
A15	39,2	65,8	81,9	92,5	99,7	105,5	109,5
A16	42,7	71,2	88,2	96,9	103,4	109,5	113,8
A17	38,4	65,4	79,0	88,4	93,5	102,7	106,9
A18	40,6	69,4	84,5	95,2	102,8	110,7	114,8
$\bar{x}$	40,5	67,7	82,6	93,2	101,2	109,1	115,4
s_{xi}						$\pm$11,9	

n = 18

Tab. XI

Endogene LPL-Aktivität der B-Tiere (akute Acidose) (μl CO_2)

Ratte	30	6o	90	120	150	180	210 min
B1	6,3	8,2	10,1	12,0	13,9	15,2	15,2
B2	4,0	6,0	7,9	9,3	11,2	11,9	12,6
B3	6,9	10,3	13,8	15,5	16,6	18,9	21,2
B4	5,0	8,1	9,4	10,0	11,9	13,1	14,4
B5	4,2	7,1	9,5	11,3	13,1	14,3	14,9
B6	8,8	14,5	16,4	18,3	20,2	22,1	23,4
B7	2,5	5,1	8,2	10,1	11,4	12,6	13,3
B8	6,6	9,3	11,2	13,2	15,2	16,5	17,2
B9	7,2	9,1	11,8	13,7	16,3	17,0	17,7
B10	5,1	8,2	8,9	10,7	12,0	13,3	
B11	4,0	5,9	7,9	9,3	9,9	10,5	
$\bar{x}$	5,5	8,3	10,5	12,1	13,8	15,0	16,7
s_{xi}						$\pm$ 3,4	

n = 11

Tab. XII

LPL-Aktivität der B-Tiere (akute Acidose): Postheparinplasma

Ratte	30	60	90	120	150	180	210 min
B1	36,2	62,1	74,1	85,3	91,8	97,2	100,2
B2	31,6	54,3	63,1	72,4	79,8	85,5	88,9
B3	41,7	72,6	86,3	98,4	106,8	113,5	118,3
B4	42,2	69,0	84,4	95,8	102,2	106,1	109,2
B5	39,9	65,0	81,4	91,6	96,6	102,5	104,7
B6	30,1	50,8	61,6	70,0	75,4	79,2	81 ,9
B7	40,5	71,0	83,5	95,1	103,3	107,8	111,2
B8	39,6	63,6	81,6	92,2	100,1	102,7	105,2
B9	31,4	53,5	63,6	73,8	83,0	90,3	94,1
B10	33,0	53,0	64,3	72,7	80,1	87,9	91,5
B11	43,7	72,9	87,3	99,5	111,3	122,3	128,9
$\bar{x}$	37,3	62,5	75,6	86,1	93,7	99,5	103,1
s_{xi}						$\pm$13,0	

n = 11

Tab. XIII

Endogene LPL-Aktivität der C-Tiere (Hungeracidose) (μl CO_2)

Ratte	30	60	90	120	150	180	210 min
C1	5,1	7,0	8,9	10,1	10,7	12,0	12,6
C2	2,0	4,0	5,3	5,3	7,9	9,3	9,3
C3	3,3	5,3	5,9	7,3	7,3	7,9	7,9
C5	6,9	10,7	12,0	13,9	17,1	18,3	19,0
C6	5,1	7,6	10,1	10,7	12,6	13,9	13,9
C8	4,6	6,5	8,5	9,8	11,1	12,4	13,1
C9	5,1	8,2	9,5	10,1	11,4	13,3	13,9
C10	5,9	9,9	11,2	13,2	14,5	15,9	15,9
C11	4,2	5,6	6,3	6,9	8,3	9,7	
C14	3,9	6,5	9,1	9,7	11,0	12,3	
$\bar{x}$	4,6	7,1	8,7	9,7	11,2	12,5	13,2
s_{xi}						$\pm$ 3,1	

n = 10

Tab. XIV

LPL-Aktivität der C-Tiere (Hungeracidose) Postheparinplasma

Ratte	30	60	9o	120	150	180	210 min
C1	41,5	71,7	86,9	98,6	110,4	119,8	127,4
C2	32,0	52,1	61,6	72,1	79,1	86,5	91,3
C3	29,2	52,1	60,3	70,0	75,8	80,5	84,9
C5	42,3	73,1	89,3	99,9	110,0	121,0	127,9
C6	40,2	68,0	82,2	95,1	108,0	118,7	126,8
C8	40,1	66,6	79,3	90,5	100,6	109,2	114,3
C9	38,0	67,3	79,3	88,3	94,8	102,3	107,4
C10	42,2	74,3	90,1	101,5	112,8	123,1	130,7
C11	41,3	69,8	85,8	98,4	106,1	113,3	118,5
C14	41,6	73,9	84,6	97,9	107,4	115,0	119,7
$\bar{x}$	38,8	66,9	79,9	91,2	100,5	108,9	114,9
s_{xi}						$\pm$ 13,2	

n = 10

Tab. XV

Endogene LPL-Aktivität der D-Tiere (chron. Acidose) ($\mu l\ CO_2$)

Ratte	30	60	90	120	150	180	210 min
D1	7,0	10,7	12,7	14,5	16,4	17,7	18,3
D2	4,6	7,9	10,6	13,2	13,9	14,5	15,2
D3	5,9	8,5	11,8	13,7	15,0	15,7	16,3
D4	3,8	5,7	7,0	7,0	8,2	9,5	9,5
D5	7,3	11,9	13,9	15,9	17,9	19,2	19,8
D6	7,0	9,5	10,7	12,0	13,3	13,9	14,5
D7	8,6	12,6	15,3	16,6	18,0	19,6	
D8	5,9	8, 2	11,2	12,9	13,5	14,1	
D9	6,7	10,6	13,2	15,2	15,9	17,2	17,9
D10	5,1	8,9	12,0	13,3	14,5	15,2	15,8
D11	5,9	9,3	11,2	11,9	13,2	13,9	14,5
$\bar{x}$	6,2	9,4	11,8	13,3	14,5	15,5	15,8
s_{xi}						$\pm$ 2,9	

n = 11

Tab. XVI

LPL-Aktivität der D-Tiere (chron. Acidose) Postheparinplasma

Ratte	30	60	90	120	150	180	210 min
D1	40,3	70,5	84,9	97,8	110,3	120,9	127,8
D2	39,1	73,0	85,3	96,3	107,1	116,9	122,9
D3	38,8	67,2	80,9	90,5	97,2	102,4	106,6
D4	41,4	71,4	84,0	95,2	105,0	114,1	117,0
D5	36,1	53,2	66,0	77,2	88,2	97,9	110,8
D6	34,0	50,8	63,0	75,0	83,4	91,7	97,2
D7	37,6	65,2	77,9	88,5	95,3	101,2	105,8
D8	32,1	52,0	62,3	71,1	78,3	85,4	95,6
D9	39,8	68,6	83,5	95,4	103,0	108,8	113,0
D10	37,8	68,2	81,7	94,3	101,6	108,4	112,8
D11	41,0	68,8	84,7	95,6	103,5	110,1	113,6
$\bar{x}$	38,0	64,4	77,7	88,8	97,5	105,3	111,2
s_{xi}						$\pm$ 10,8	

n = 11

Tab. XVII

Endogene LPL-Aktivität der E-Tiere (akute Alkalose) (μl CO_2)

Ratte	30	60	90	120	150	180	210 min
E1	5,1	9,8	10,7	12,7	15,2	16,4	17,1
E2	4,0	6,6	8,6	9,9	10,6	11,9	11,9
E3	4,2	7,1	10,1	11,3	12,5	13,7	
E4	9,8	15,0	18,2	22,1	24,7	28,6	
E5	5,9	9,2	11,1	12,4	14,4	15,0	15,0
E6	7,6	9,5	11,4	12,7	14,5	17,1	17,7
E7	6,6	9,9	11,9	15,2	17,2	19,2	19,8
E8	3,3	5,9	7,8	9,8	11,8	13,1	13,1
E9	7,0	9,5	12,0	13,9	15,8	17,1	18,3
E10	5,9	7,9	9,9	13,2	14,5	15,2	15,9
E11	5,7	9,5	11,4	13,9	15,8	17,1	17,7
$\bar{x}$	5,9	9,1	11,2	13,4	15,2	16,8	16,3

s_{xi} $\pm$ 4,4

n = 11

Tab. XVIII

LPL-Aktivität der E-Tiere (akute Alkalose) Postheparinplasma

Ratte	30	60	90	120	150	180	210 min
E1	39,4	65,4	81,6	90,9	97,9	104,3	109,1
E2	33,2	53,9	65,1	72,7	81,5	88,1	93,8
E3	41,0	73,2	87,6	100,0	109,3	116,2	121,0
E4	25,0	40,8	54,1	60,2	67,1	72,1	76,3
E5	39,1	65,5	82,4	92,2	99,6	105,6	110,0
E6	40,1	65,1	83,1	92,2	99,6	105,5	109,6
E7	35,2	53,4	65,0	74,7	83,4	90,8	96,2
E8	45,3	79,2	95,4	108,4	117,9	127,9	153,3
E9	32,9	53,1	65,9	74,9	85,6	91,1	96,1
E10	38,9	64,8	80,7	91,2	98,1	102,5	106,0
E11	37,1	56,6	75,0	85,0	92,7	97,6	100,7
$\bar{x}$	37,0	61,0	76,0	85,7	93,9	100,2	106,6

s_{xi} $\pm$ 14,9

n = 11

Tab. XIX

Endogene LPL-Aktivität der F-Tiere (chron. Alkalose) (µl CO_2)

Ratte	30	60	90	120	150	180	210 min
F1	3,2	5,7	7,0	7,6	8,9	10,1	10,7
F2	4,6	7,9	10,6	13,2	15,9	17,8	18,5
F3	4,6	7,2	9,1	11,1	13,1	13,7	14,4
F4	5,7	8,8	10,7	12,7	14,5	15,8	16,4
F5	4,0	7,9	9,9	11,9	13,9	15,2	15,9
F6	4,4	8,2	10,7	12,7	14,5	15,8	16,4
F7	5,9	9,9	11,9	13,9	15,2	15,9	15,9
F8	5,2	7,8	10,5	13,7	16,3	17,0	17,6
F9	5,7	8,9	11,4	13,9	15,2	17,1	17,7
F10	3,9	7,3	9,3	9,9	11,9	13,2	13,2
F11	3,8	7,0	10,1	12,0	13,3	13,9	14,5
F12	9,9	15,2	17,2	19,2	20,5	21,2	22,5
$\bar{x}$	5,1	8,5	10,7	12,7	14,4	15,6	16,1
s_{xi}						± 2,7	

n = 12

Tab. XX

LPL-Aktivität der F-Tiere (chron. Alkalose) Postheparinplasma

Ratte	30	60	90	120	150	180	210 min
F1	41,0	71,4	87,4	100,0	108,1	115,1	119,9
F2	43,7	76,1	89,2	100,8	111,6	119,7	125,1
F3	39,5	65,8	83,5	93,7	101,0	107,0	111,8
F4	40,5	66,0	84,0	93,3	100,6	104,8	108,4
F5	31,0	51,1	60,4	70,1	76,2	82,4	86,2
F6	35,2	55,5	65,7	77,1	85,5	91,7	96,2
F7	40,1	64,3	81,7	89,5	96,1	100,3	103,4
F8	40,5	70,5	84,6	95,2	104,3	111,7	115,9
F9	35,6	55,1	67,4	77,5	86,7	93,6	97,6
F10	33,3	50,3	63,0	74,1	83,4	89,0	92,1
F11	38,7	67,1	82,9	91,3	89,4	103,1	107,2
F12	31,0	50,7	62,4	72,0	78,2	82,0	85,1
$\bar{x}$	37,5	62,0	76,0	86,2	94,2	100,0	104,1
s_{xi}						± 12,4	

n = 12

Tab. XXI

LPL-Aktivität nach Fettinjektion

Ratte	endogen	30 min p.i.	60 min p.i.	120 min p.i.
I1	13,4	24,4	20,3	15,4
I2	12,7	13,9	12,9	12,2
I3	16,3	23,9	24,3	17,1
I4	12,9	17,2	15,3	11,4
I5	17,3	22,1	20,4	15,3
I6	15,1	16,0	14,9	14,7
I7	16,4	27,8	29,1	20,0
I8	16,9	19,9	20,5	14,2

I1 - I3 : Kontrolltiere

I4 - I5 : Tiere der akuten Acidosegruppe

I6 - I7 : Tiere der akuten Alkalosegruppe

I8 - : Tiere der chron. Alkalosegruppe

Tab. XXII

Rattengewichte (in Gramm)

Ratte	A	B	C1	C2	D1	D2	E	F
1	280	350	350	250	270	230	260	330
2	280	300	330	220	280	210	360	290
3	290	300	340	220	310	290	280	300
4	340	320	410	300	330	310	280	330
5	300	290	340	230	320	320	280	280
6	290	280	310	220	390	340	280	290
7	320	290	290	200	350	310	300	310
8	330	270	340	250	400	360	310	300
9	340	340	310	200	310	290	300	340
10	310	310	300	200	390	360	290	330
11	340	320			310	290	340	320
12	280							330
13	360							
14	310							
15	320							
16	310							
17	340							
18	280							
$\bar{x}$	312	306	332	229	333	301	298	313
s_{xi}	±26	±25	±34	±31	±47	±45	±29	±20

C1 und D1 : vor Behandlung - C2 und D2 : nach Behandlung

Hämatokritwerte

Ratte	A prä	A post	B prä	B post	C prä	C post
6			39	35		
7			41	36		
8			42	38	46	41
9			39	36	44	40
10			42	38	47	43
11	47	42	40	36	50	47
12	48	43			52	48
13	43	39				
14	40	37				
15	45	41				
16	43	41				
17	46	43				
18	50	46				
$\bar{x}$	45,3	41,5	40,5	36,5	47,8	43,8

Ratte	D prä	D post	E prä	E post	F prä	F post
1					42	38
2					38	34
3					43	41
4					45	41
5					44	39
6					46	41
7			41	37	42	38
8			43	39	44	41
9	42	38	40	36	42	36
10	45	42	43	38	43	40
11	43	39	44	40	43	38
12					41	37
$\bar{x}$	43,3	39,7	42,2	38,0	42,8	38,7

4. Diskussion

Die parenterale Verabfolgung von Fettinfusionen ist bei zahlreichen Patienten notwendig, bei denen eine kalorisch ausreichende Ernährung auf oralem Wege nicht möglich ist.
Der Klärmechanismus des Plasmas wird dabei allerdings stark belastet und kann bei zusätzlichen metabolischen Störungen dekompensieren, was zu prolongierter Hyperlipämie mit all ihren Komplikationen führen kann (HORISBERGER 1966, BSCHOV 1963). SOMMERKAMP (1967) konnte nach Fettinjektion bei der Ratte unterschiedliche Eliminierungsraten der Lipide aus dem Blut bei akuten wie bei chronischen SB-Gleichgewichtsstörungen beschreiben, in dem Sinne, dass eine metabolische Alkalose die Abstromgeschwindigkeit steigert, während eine metabolische Acidose eine Verzögerung der Plasmaklärung bewirkt. Möglicherweise ist dafür ein enzymatischer Vorgang ursächlich oder unterstützend verantwortlich. Um die Rolle, die die Lipoproteidlipase bei dieser durch metabolische Störungen hervorgerufene modifizierte Fettklärung spielt, besser zu erhellen, führten wir unsere Enzymaktivitätsbestimmungen nach Störung des Säure-Basen_Haushalts durch. Der LPL wird von einigen Untersuchern die Hauptrolle im Klärmechanismus zugeschrieben (BRAUNSTEINER, SANDHOFER, ROBINSON, HAVEL u. GORDON). Wir versuchten deshalb im Tierexperiment festzustellen, ob Störungen des SB-Gleichgewichts einen Einfluss auf die LPL-Aktivität im Rattenplasma haben.
Neben der Möglichkeit einer veränderten LPL-Aktivität bei SB-Störungen könnten möglicherweise aber noch andere Faktoren bei dem sehr komplexen Fettabtransportmechanismus

wirksam sein. Im Gegensatz zu früheren Anschauungen, die der LPL den wesentlichsten Anteil im Klärmechanismus zuschrieben, ist man heute etwas zurückhaltender. RODBELL (1965) beobachtete nach Blockierung der LPL mit Diisopropylfluorophosphat eine nur unwesentlich verzögerte TG-Aufnahme. CLELAND u. IANCONO (1957) schrieben nach Fettinfusion nur einen kleinen Bruchteil der aus dem Plasma eliminierten Fette der LPL zu; ihrer Ansicht nach ging der überwiegende Anteil der Klärung auf Kosten eines zellulären Eliminationsmechanismus vielleicht im Sinne einer Phagocytose oder Pinocytose. Für diese Möglichkeit sprechen mehrere neuere Untersuchungen. Bei Leberperfusionsversuchen konnte RODBELL (1964) mittels C^{14}-markiertem Tripalmitin nichtmetabolisierte TG in der Leber feststellen, das markierte Tripalmitin fand er sowohl im Parenchym, wie auch im Leber-RES; auch BELFRAGE u. a. (1963) wiesen nach Injektion von C^{14}-H^{3}-markierten CM bei der Ratte den grössten Teil intakter Partikel in der Leber nach. BECKER u. a. (1955) fanden nach LPL-Aktivierung nur einen unwesentlich gesteigerten Fettabstrom in die Leber im Gegensatz zu Skelettmuskulatur und Haut. Nach Perfusion parametranen Rattenfettgewebes stellten RODBELL u. SCOW (1965) ebenfalls TG- oder CM-Aufnahme fest, aber nur zu einem geringeren Grade; der grösste Anteil passierte die Endothelbarriere erst nach vorheriger Hydrolyse. Diese Ergebnisse sprechen also dafür, dass die Leber u. a. intakte CM oder TG zellulär aufnimmt, während das Fettgewebe im wesentlichen nur Spaltprodukte aufzunehmen in der Lage ist. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen MORRIS u. FRENCH (1958), die die Aufnahme intakter TG durch die Leber aber nur von FFA durch das Fettgewebe beschrieben. OLIVECRONA (1965) injizierte kohlehydratgefütterten Ratten doppelt radioaktiv markiertes

C^{14}-Glycerol-H^3-Palmitat. Er konnte ebenfalls einen Einstrom hauptsächlich ungespaltener TG in die Leber feststellen, für die Aufnahme ins Fettgewebe, Muskel und Herz kamen im wesentlichen nur Hydrolysespaltprodukte in Frage; die Niere schien zu beiden Mechanismen fähig. Der Fettabstrom in die Leber scheint also völlig unabhängig von einer lipolytischen Plasmaklärung zu sein, während die meisten übrigen Gewebe einer intravasalen Hydrolyse (wahrscheinlich über die LPL) bedürfen. Nach BIERMANN (1965) metabolisiert aber die Leber die aufgenommenen Lipide und wirft sie teilweise ins Blut zurück als "secondary particles", deren Abstrom in extrahepatische Depots letzten Endes auch LPL-abhängig ist. CONNOR u. ECKSTEIN (1958) beschrieben im peripheren Venenblut einen höheren LPL-Spiegel als im Arterienblut und in Korrelation dazu SWANK u. LEVY (1952) im Blut der a. femoralis eine stärkere lipämische Trübung als in der v. femoralis. ANFINSEN (1952), JEFFRIES (1954), SWANK u. LEVY (1952) konnten bei ihren Perfusionsversuchen aus fast allen Geweben, besonders dem Fettgewebe und Herzmuskel LPL freisetzen, niemals aber aus der Leber. Einige Untersucher beschrieben allerdings nach Heparininjektion in die v. portae lipolytische Aktivität in der Lebervene (CONDON, TOBIA, DATTA (1965), FELTS u. MAYES (1967)). Die Leber ist sehr wohl der Sitz von lipolytischen Enzymen, nicht aber der LPL. Sie scheint vielmehr der Inaktivierungsort für die LPL zu sein, da bei cavaportalen Anastomosen, Leberdystrophie, besonders aber bei Lebercirrhose (BAKER u.a. 1958) trotz Hypalbuminämie eine gesteigerte Kläraktivität nachweisbar, bei Hepatektomie (YOSHITOSHI (1963)) die LPL-Inaktivierung fast völlig gehemmt ist. Man kann sich daher sehr gut vorstellen, dass die LPL im Fettgewebe usw. an der Endothelbarriere lokalisiert

ist und die intravasal zirkulierenden Fette hydrolysiert und durch die Gefässwand schleust, während die weitmaschigen Leberkapillaren einen direkten Durchtritt ermöglichen.

Über die Lokalisation der LPL besteht aber ebenfalls noch keine Klarheit. SWANK u. LEVY (1952) beschrieben 5 sec. nach i. a. Injektion von Heparin schon eine Trübungsabnahme, LE QUIRE u. HAMILTON (1963), ROBINSON u. HARRIS (1959) konnten bei Perfusionen schon bei einmaligem Durchströmen des Heparins durch das Gewebe innerhalb von Sekunden eine lipolytische Aktivität nachweisen. Wir beobachteten ebenfalls nach intracardialer Heparininjektion schon nach 1 min eine fast maximale Lipolyseaktivität. Unsere Feststellung steht damit in gewissem Gegensatz zu anderen Untersuchern, die einen bedeutend langsameren Aktivitätsanstieg beschreiben (KORN, 1955). Möglicherweise wird die LPL durch die intracardiale Injektion rascher aus dem Herzmuskel freigesetzt als nach i.v.-Gabe.
Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass die LPL direkt am Blutgefässstrom wahrscheinlich im Kapillarendothel liegt und durch Heparin aktiviert wird (ROBINSON 1957, 1963, 1965). So konnte KORN (1955) aus der Aorta LPL isolieren.
Dem steuen Untersuchungen RODBELLS (1964) gegenüber, der bei fraktionierter Untersuchung parametranen Rattenfettgewebes mittels Collagenase eine LPL-Aktivität lediglich in den Fettzellen selost, nicht aber in derv Gefässwandfraktion feststellen konnte. Der Funktionsort der LPL wäre damit aus dem intravasalen Raum in den Intrazellulärraum verlegt worden und ihr freies Auftreten im Blut somit nicht mit inrer eigentlichen Funktion verbunden, sondern ein zufälliges, vom Organismus nicht be-

absichtigtes Ereignis, das durch unphysiologisch hohe Heparindosen ausgelöst würde. MOSKOWITZ (1965) zeigte allerdings im Mäusemesenterium die LPL-Aktivität im Kapillarendothel und nicht in den Fettzellen. HAVEL u. GORDON (1960) schreiben ebenfalls der LPL ihren Funktionsort an der Gefässstrombahn zu und postulieren andere lipolytische Systeme im Cytoplasma der Fettzellen. Sicherlich üben Lipoproteidasen auch im Gewebe wichtige Funktionen aus, indem sie FFA für Energiezwecke bereitstellen. Auch sie sind wohl durch körpereigene Polysaccharidschwefelsäureester aktivierbar (KORN, 1955). HOLLET (1964) beschrieb beachtliche Unterschiede zwischen der Lipaseaktivität nach Heparin und Acetonpudergewebsextrakten. Fetttransport und Fettmobilisierung sind eng miteinander verquickt und überlagern sich (CHLOUVERAKIS 1965).

Eine Lokalisation der LPL nur ausserhalb des Gefässbettes lässt aber ihr extrem schnelles Auftreten im Blut nicht erklären. Es wäre vielmehr sehr gut denkbar, dass es an der Gefässstrombahn an Zellmembranen sitzt und aufgrund einer spezifischen Affinität die CM bindet, hydrolysiert und die Spaltprodukte durchschleust. Ein derartiges Bestreben zur Enzym-Substrat-Komplexbildung lässt sich nach Zentrifugieren lipämischen Postheparinplasmas demonstrieren, bei dem die gesamte lipolytische Aktivität in den abgerahmten CM feststellbar ist (ROBINSON 1955). Dem entspricht auch morphologisch das dichte Anlagern und die Konzentrierung der CM an der lumenwärtigen Endotheloberfläche der Kapillaren von LPL-reichen Geweben (NAPOLITANO 1963, 1965; ROBINSON 1963; WILLIAMSON 1965).

Die endogene Plasmaaktivität wäre somit zu erklären, als aus der Membran herausgezogene und nun mit dem Substrat zirkulierende LPL-Moleküle. Bei grösserem Substratangebot bei postprandialer Lipämie oder nach Fettinjektion würden folglich sehr viel mehr LPL-Moleküle durch zirkulierende Lipidpartikel aus der Membran freigesetzt. Das Auftreten einer gesteigerten lipolytischen Aktivität nach enteraler oder parenteraler Fettgabe scheint gesichert (ENGELBERG 1956, 1957, 1958, 1960; JEFFRIES 1954; BRAUNSTEINER? SAILER, SANDHOFER 1961, 1964; ROBINSON, JEFFRIES, FRENCH 1954; ROBINSON 1955; HERBST 1956; KESSLER 1962).

Bei unseren Untersuchungen konnten wir als Nebenbefund ebenfalls eine Steigerung der Lipolytaktivität nach i.v.-Fettinjektion feststellen, und zwar sowohl bei Kontrollen als auch bei Acidose- und Alkalosetieren. Diese Befunde liessen sich ohne weiteres als Adaptationsmechanismus interpretieren, mit dem der Organismus mit allen Mitteln versucht, eine Hypertriglyceridämie möglichst rasch zu beseitigen. Ähnliches ist beim Insulin nach oraler oder parenteraler Glucosebelastung lange bekannt. Bei einem plötzlichen Überangebot an Substrat würde man das Auftauchen der LPL im Plasma durchaus als physiologisch und nützlich ansehen können. Die zellulären Eliminationsmechanismen der Leber und u.U. auch anderer Gewebe und der gefässwandständige LPL-Mechanismus im Fett-Herzmuskelgewebe usw. würde also sinnvoll durch intravaskulären Angriff unterstützt. Mittels C^{14}-markiertem Sojabohnenöl zeigten BECKER, RALL, GROSSMAN (1955) nach Heparinisierung einen ca. 5-fach gesteigerten CO_2-Gehalt der Expirationsluft und damit eine verstärkte Metabolisierung des Fetts nach LPL-Mobilisierung. Alle Gewebe, auch die Leber, sind sehr

gut imstande, äusserst rasch die auftretenden FFA-Albumin-Komplexe zu verarbeiten. ENGELBERG (1960) konnte so nach Leberperfusion bei Ratten in einem Durchgang 34-43 % eines C^{14}-Albumin-Palmitinsäure-komplexes und nur 4-5 % C^{14}-Palmitat-CM nachweisen.

Bei unseren Untersuchungen konnten wir bei allen Arten der SB-Störung nach Heparinzufuhr einen LPL-Anstieg um das 6-8fache erreichen. Dabei liessen sich keine Aktivitätsunterschiede beim Vergleich in Acidose und Alkalose nachweisen. Wir bestimmten ausserdem den Hämatokritwert des Blutes vor und nach Heparininjektion und stellten einen durchschnittlichen Abfall um 9,0 % fest, wohl als Folge der Blutabnahme vor Injektion und der Injektion selber, die wir zur genauen Dosierung in 1 : 5 - Verdünnung durchführten. Der effektive Anstieg würde also noch höher liegen.

Die Rolle, die das Heparin im Klärmechanismus spielt, ist noch recht unklar. Auf jeden Fall hat es keine spezifische Wirkung. ROBINSON (1955), GLAZKO u.STRONG (1954), HAVEL (1954), CONSTANTIDINES (1956), MONKHOUSE (1966), INDERBITZIN (1954) u. a. konnten mit verschiedenen Heparinoiden, Stärke, Zellulose, Agar, Glykogen, Gummi arabicum, Gelatine, Natriumpolymetaphosphat usw. Klärfaktor induzieren. Alle diese Substanzen müssen aber stark negativ geladen sein. Ausserdem können diese Aktivatoren aber auch auf eine Reihe anderer lipolytischer Enzyme wirken, die, wie z.B. die Tributyrinase, ähnliche Eigenschaften wie die LPL haben (LEVY u. SWANK 1954, 1955; BASKYS, LEVER u. KLEIN 1962). Wahrscheinlich spielt das Heparin nicht nur eine Rolle als Liberalisator der LPL, sondern ist auch als Cofaktor (KORN 1955

1961) oder sogar Coenzym (ANFINSEN 1957) für deren Funktion erforderlich. So konnte BROWN (1952), LEVY u. SWANK (1954) bei lipämischen Hunden in vivo eine protrahierte Trübung nach Gabe von Protaminsulfat, also einem ausgesprochenen Heparinantagonisten, nachweisen; eine Hemmung in vitro ist ebenfalls sehr oft beschrieben (KORN 1955). KORN (1956) konnte ausserdem mit Heparinase aus Flavobakt. Heparinum eine LPL-Inaktivierung im Postheparinplasma nachweisen. Ausserdem stabilisiert Heparin wohl die LPL, denn nach seiner Abtrennung wird Postheparinplasma irreversibel inaktiv nach 10 min. Inkubation bei 37°C (ROBINSON 1965). Ob dem Heparin auch unter physiologischen Bedingungen eine Rolle zukommt, ist umstritten. Jedenfalls ist die Klärreaktion nach Heparininjektion ein künstliches Phänomen, das nicht notwendigerweise eine direkte Beziehung zur physiologischen Rolle der LPL im Fetttransport hat. Zahlreiche Befunde sprechen aber dafür, dass Polysaccharidester als endogene Aktivatoren die lipolytischen Enzymaktivitäten steuern.
ENGELBERG (1958) konnte nach Lipomulinfusion beim Menschen einen Anstieg des normalerweise nur in minimalen Mengen im Blut kreisenden Heparins feststellen und SHELLEY u. JUHLIN (1961) gelang beim Menschen nach excessiver oraler Fettgabe eine Degranulierung der basophilen Granulocyten bis zu 75% nachzuweisen. Die Ratte besitzt aber keine oder nur extrem wenig Basophile, dafür aber sehr viel Gewebsmastzellen, die ebenfalls eine Heparinquelle darstellen; so konnte SPEIRS (1955) nach i.p. Fettinjektion oder wochenlanger fettreicher Nahrung eine Entgranulierung mesenterialer Mastzellen nachweisen. Nach Degranulierung gelangt das Heparin wohl durch Diffusion in die Blutbahn (HILL 1957). Elektronenmik-

roskopische Untersuchungen zeigten ausserdem einen Mastzellenreichtum entlang der Fettgewebskapillaren (SHELDON 1965). ENGELBERG (1954, 1961) konnte mit hoher Signifikans eine inverse Korrelation der LDLP zum Heparinblutspiegel nachweisen und führte damit einige Lipidstoffwechselstörungen auf Heparinmangel mit Klärinsuffizienz zurück. MONKHOUSE u. BAKER (1965) sahen eine Beziehung zwischen Gewebsheparin und LPL-Aktivität. Ein weiteres Argument für eine physiologische Rolle sind die Befunde von FERNEX (1961) der im Herzmuskel von zentralafrikanischen Volksstämmen mit ausgesprochen seltenem Auftreten von Lipidstoffwechselstörungen, besonders der Arteriosklerose, eine 2 - 3 mal höhere Mastzellkonzentration nachweisen konnte, als bei Weissen unter gleichen Lebensbedingungen .
GRAHAM, LYON u. GOFMAN (1951) führten die Arteriosklerose entstehung auf LP besonders von Sf_{10-30} zurück, die sie nach Heparingabe drücken konnten. ROSENMAN u. FRIEDMAN (1954) erreichten mit subcutanen Heparininjektionen eine Reduktion der Blutlipide bei essentieller Hyperlipämie und sahen einen endogenen Heparinmangel als Krankheitsursache an.
Die Ratte ist mit ihrem Mastzellreichtum äusserst resistent gegenüber Fütterungsatheromatosen oder spontanen Arteriopathien, zum Unterschied vom Kaninchen, das nur äusserst kleine Mengen metachromatischer Substanzen produziert. Der Zusammenhang zwischen Mastzellsysteminvolution des alten Menschen und seiner protrahierten alimentären Chylomikronämie (POLLAK 1956), sowie zahlreiche klinische Befunde bei Arteriopathien, Coronarsklerose, (ZELLER, CHRIST 1966), Dyslipoproteidämien (SCHÖLL u. SCHETTLER 1957) sprechen ebenfalls für eine physiologische Rolle von Heparinoiden (BRAUNSTEINER, SAILER u.

SANDHOFER 1962). Ein derartiger Adaptationsvorgang Lipämie —> Heparinfreisetzung —> LPL-Anstieg —> Hydrolyse ware also durchaus denkbar. Die bei unseren Versuchen injizierten hohen Heparindosen sollten die maximale LPL-Freisetzung aus dem Gewebe prüfen.

Den Untersuchungsergebnisse von RODBELL, OLIVECRONA u.a. stehen aber weitere gegensätzliche Befunde gegenüber. So konnte WASSERMANN (1963) morphologisch niemals CM hinter der Kapillarendothelbarriere nachweisen. NAPOLITANO (1963, 1965) stellte elektronenmikroskopisch zwar vereinzelt Lipidpartikel in den Endothelzellen von CM enthaltenden Kapillaren, nicht aber zwischen Kapillarbett und benachbarten Fettzellen, deren Lipide er durch in situ Synthese erklärte. Ebenfalls WILLIAMSON (1965) wies niemals Lipidpartikel zwischen Gefässlumen und Fettzelle nach. Diese Untersucher befürworten eine membranständige Lipolyse durch wohl an der Endothelzelloberfläche lokalisierte LPL. ELSBACH (1965) untersuchte die prinzipielle Möglichkeit einer Fettaufnahme durch Phagocytose. Es gelang ihm nicht, mit C^{14}-TG oder -CM an polymorphkernigen Leukocyten und Alveolarmakropnagen eine Phagocytose nachzuweisen (im Gegensatz zu CASHLEY-SMITH , 1966, der eine Fettphagocytose durch Peritonealmakrophagen beschrieb). Die markierten CM wurden von den Alveolarphagocyten zwar aufgenommen, aber erst nach vorheriger Hydrolyse durch wohl membranständige Enzyme; FFA hingegen können frei permittieren (ELSBACH 1964). Ebenfalls GREEN u. WEBB (1964) konnten an isolierten Leberzellen keine intakte CM-Aufnahme feststellen, sondern eine vorherige Hydrolyse durch membranständige Leberzelllipasen, denen die Charakteristica der LPL fehlen. Zahlreiche weitere Untersuchungen u.a. auch klinische Befunde

die eine LPL-Insuffizienz bei Hyperlipämie beschreiben (u.a. HAVEL u. GORDON 1960), sprechen dafür, dass während des Klärvorgangs auf jeden Fall eine intravasale Komponente im Sinne eines LPL-Mechanismus mitspielt. Möglicherweise liegen auch verschiedene Angriffspunkte eines ganzen Komplexes neutralfettspaltender Esterasen vor. FURMAN u. ROBINSON (1961) postulieren eine "chylomicron lipase" für den CM-Angriff und eine "LPL" für die LP-Glyceride. Dass eine solche Klärkomponente zumindest potentiell recht wirksam werden kann, zeigen die wenn auch unphysiologischen Heparininjektionen und die starke in-vitro-Lipolyse.

SWANK u. LEVY (1952) konnten feststellen, dass nach postalimentärer Heparininjektion die Trübung absinkt, bei zunächst ziemlich konstantem Neutralfettgehalt; durch Auszählen der CM im Dunkelfeld stellten sie ein successives Zerschlagen zunächst der kleineren, dann der grösseren Partikel fest; schon 1 min p.i. lagen ganz extreme Veränderungen im Neutralfettmuster des Plasmas vor, ohne dass in dieser Zeit ein Abfangmechanismus in der Leber hätte stark wirksam werden können. Bei der Untersuchung des Dichtegrades der Lipide im Verlaufe der Klärreaktion stellten GOFMAN u.a. (1950) eine Umwandlung der Lipide hoher Flotationskonstante (S_f) = niederer Dichte in solche mit hoher S_f-Zahl, d.h. einen schrittweisen Abbau grobdisperser LP-Komplexe in immer kleinere Aggregate fest. S_f70-40000 entspricht den CM, S_f3-8 den Abbauendprodukten. Diese Veränderungen treten in weniger dramatischer Weise auch ohne Heparin in Anschluss an eine Fettmahlzeit auf. GRAHAM, LYON u.GOFMAN (1951)

und ENGELBERG (1954, 1960, 1961) konnten diese Befunde untermauern.

Bei Elektrophoreseuntersuchungen stellten BLASIUS (1952), HERBST u. HURLEY (1953), HERBST u. LEVER (1955), INDERBITZIN (1954) nach Heparininjektion eine Beschleunigung der Wanderung der LP fest. GORDON (1955) und HERBST u.a. (1955) zeigten, dass diese Veränderungen im Elektrophoreseverteilungsmuster durch Anlagerung der FFA an die α_1-I und β-LP zustande kommen. Ausserdem scheint eine elektrostatisch bedingte Affinität der anionischen Makromoleküle zu den β-LP zu bestehen, die diese in eine lösliche Transportform bringen und ihre Bindung an spezifische Mucopolysaccharide besonders Heparitinsulfat verhindern und damit einer Arteriosklerose entstehung vorbeugen (BUDDECKE 1961). Da diese Beweglichkeitsverschiebungen jedoch ausser nach Heparininjektion auch einfach postalimentär auftreten, sprechen neben den Ergebnissen der Ultrazentrifugierung auch die der Elektrophorese für einen verstärkten intravasalen Hydrolysevorgang der Fette nach ihrem Einstrom in die Blutbahn (u.a. KESSLER 1962). Bei unseren Störversuchen des SB-Haushalts konnten wir sowohl akut, als auch chronisch gut abgrenzbare Verschiebungen erzielen. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass das aktuelle Blut-pH im Rattenorganismus gegenüber der gemessenen metabolischen Störung näher am physiologischen Normwert liegt infolge kompensierender Hyperventilation bei Acidose bzw. Hypoventilation bei Alkalose.
Unsere Enzymbestimmungen führten wir durch in-vitro-Inkubationen im WARBURG-Apparat durch, und zwar bei allen Untersuchungen bei einem konstanten pH von 8,1.

Dadurch hatten wir für alle unsere Bestimmungen die gleichen Versuchsbedingungen, erfassten aber nicht die aktuelle, pH-abhängige LPL-Aktivität im Rattenorganismus. Das Wirkungsoptimum ist übereinstimmend von dem meisten Untersuchern im alkalischen Milieu angegeben worden. (KORN 1955, 1956: pH 8,5 ; BASKYS, KLEIN u. LEVER 1962: pH 7,9-8,1; HÖRLEIN u. PILZ 1962: 8,25 - 8,80; KESSLER 1962: pH 8,5; SAILER 1961 u. SANDHOFER 1963: pH 8,1 usw.) Eine Hemmung im sauren und Aktivierung im alkalischen Milieu wäre also durchaus denkbar, obwohl die pH-Toleranz in vivo nur sehr gering ist und ausserdem die respiratorischen Kompensationsmechanismen die metabolischen SB-Störungen ohnehin abschwächen. Möglicherweise hat auch die höhere Bikarbonatkonzentration im Plasma der Alkalosetiere per se einen aktivierenden Einfluss auf die LPL; bei in-vitro-Inkubationen von Rattenfettgewebe konnten SALAMAN u. ROBINSON 1966 eine LPL-Aktivitätszunahme feststellen, wenn sie dem Medium HCO_3^--Ionen zusetzten, und zwar auch dann, wenn das pH der Inkubationslösung mit anderen Puffern konstant gehalten würde.

Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass im sauren Blut-pH bestimmte Hemmstoffe der LPL auftreten oder aktiviert werden. Eine solche mögliche Form der LPL-Insuffizienz ist verschiedentlich beschrieben worden, zuerst von NIKKILÄ (1953). HOLLET (1965) gelang es, derartige Hemmstoffe eindeutig nachzuweisen und zu konzentrieren; DAY u. WILKINSON (1958) zeigten bei alten Leuten mit schlechter Fettoleranz, LEVER u. KLEIN (1959) u. KLEIN u. LEVER (1957) bei Hyperlipämikern ein vermehrtes Auftreten von LPL-Hemmstoffen. Derartige Klärfaktorinhibitoren liessen sich in Milz, Leber, Nieren, Lungen, Herz, Aorta, ausserdem auch in Leukocyten und Thrombocyten nachweisen. Viele Substan-

zen scheinen gleichzeitig hemmend und aktivierend auf die LPL zu wirken, so zeigte Bernfeld (1963) beim Heparin und anderen Mucopolysacchariden einen aktivierenden Effekt der N-Sulfatyl- und einen hemmenden O-Sulfatyl-Gruppen des Moleküls; welche Eigenschaft wirksam wird, hängt z.B. von der Konzentration ab. pH-Einflüsse könnten diese beiden ladungsaktiven Gruppen aber ohne weiteres unterschiedlich beeinflussen, so dass eine LPL-Hemmung bzw. Aktivierung daraus resultiert. Verschiedentlich ist beschrieben worden, dass einige LPL-Inaktivatoren die in-vitro-Klärreaktion des Postheparinplasmas nicht beeintrachtigen (HOLLET 1965). KORN (1962) konnte in vitro eine Hemmung der LPL durch Polykationen und Polyanionen feststellen und schrieb diesen Hemmeffekt rein physikalisch-elektrostatischen Kräften zu. Da aber durch Änderung der H^+-Ionenkonzentration auch eine Änderung der elektrischen Ladungskräfte von Molekülen des Plasmas eintritt, wäre ein Hemmeffekt in Acidose denkbar.
Die pH-Unterschiede könnten sich aber als physikalisch-elektrostatische Kräfte auch auf das Substrat und seinen Verteilungszustand auswirken oder Veränderungen der Oberflächenladung hochmolekularer Lipoproteide hervorrufen. Diese Proteide sind ein integrierender Bestandteil jeden LPL-Substrates in Form der CM oder LP (KORN 1955, RODBELL u. FREDRICKSON 1959) und bei pH-Verschiebungen kommt es zu Ladungsveränderungen an ihnen. Ausserdem wird auch ihre Reaktionsfähigkeit mit Polyanionen z.B. dem Heparin modifiziert (BERNFELD 1957).
Viele Autoren halten die LPL-aktivierenden Polyanionen für einen cofaktorähnlichen Bestandteil des LPL-Enzym-Substratkomplexes (ROBINSON 1963, KORN 1959). Die Fixierung an das Substrat unterliegt stark elektrostatischen Kräften, die sich natürlich bei pH-Verschiebung ebenfalls ändern. Möglicherweise variiert

die Partikelgrösse der Blut-CM mit den pH-Änderungen; dies wäre ohne weiteres denkbar, da die einzelnen Partikel von ladungsaktiven Proteinen umhüllt sind. Die LPL-Aktivität ist nun aber stark vom CM-Durchmesser abhängig (EIBER 1966), so werden CM um 1 μ Ø sehr viel schneller angegriffen als die um 0,1 μ Ø (QUARFORDT u. GOODMAN 1966). Ausserdem nimmt die Bindungsfähigkeit des Albumins für Anionen und damit auch der FFA im pH-Bereich von 7,6 - 6,8 ab (HOPPE-SEYLER 1960). Ein hemmender Einfluss von Hydrolysespaltprodukten, insbesondere der FFA auf die LPL ist b ei in-vitro-Versuchen sehr oft beschrieben (u.a. KORN 1955). NIKKILÄ (zit. bei SCHÖLL u. SCHETTLER 1957) deutete die bei der kindlichen Lipoidnephrose vorliegende schlechte Klärung auf Mangel an Rezeptorprotein für FFA infolge allgemeinen Eiweissdefizits. Zu den gleichen Befunden kamen u.a. HERZSTEIN (1953) und ENGELBERG (1960). ROSENMANN u. BYERS (1958) konnten eine schlechte Fettklärung bei nephrotischen Ratten nach Albumininjektion beseitigen, ein Beweis für eine Klärstörung bei völlig normaler LPL und endogenem Heparin.

Sicherlich spielen also sowohl ein enzymatischer intravasaler oder an der Gefässbahnschranke ablaufender wie auch ein zellulärer Aufnahmemechanismus intakter Neutralfette oder CM zumindest im Lebergewebe eine Rolle. Welcher Weg im wesentlichsten beschritten wird, hängt u.a. stark von der diätetischen Situation ab, in der sich der Organismus gerade befindet. Eine enge Verknüpfung zwischen Kohlehydrat- und Lipidstoffwechsel ist lange bekannt. FRENCH u. MORRIS (1958) und BRAGDON u. GORDON (1958) stellten fest, dass nach Hunger und Kohlehydratmangel der Fettabstrom vornehmlich in die Leber stattfindet, während die Aufnahmekapazität des Fettgewebes stark reduziert ist; umgekehrte Verhält-

nisse liegen bei Kohlehydratreicher Ernährung vor. So konnten ENGELBERG (1958), SAILER u. SANDHOFER (1962) u.a. bei der Ratte im Hungerzustand eine stark herabgesetzte LPL-Aktivität feststellen. Bei unseren Hungeracidosetieren war die Aktivität jedoch nur mässig aber signifikant ($p < 0{,}005$) erniedrigt, und nach Heparinstimulierung konnten wir eine im Normbereich liegende Lipolyseaktivität feststellen. Unsere Ergebnisse stimmen somit nicht mit denen der meisten anderen Untersucher überein, die nach Fasten eine stark reduzierte Postheparinplasmaaktivität beschreiben (u.a. ROBINSON 1965). Wir verwendeten allerdings höhere Heparindosen; die starke Abhängigkeit der Hungeraktivität von der Dosierung ist öfter beschrieben (MONKHOUSE 1961, SALAMAN 1961). Wir glauben, dass während der langen Hungerperiode nach E_r-schöpfung der Kohlehydratreserven eine starke Mobilisierung der Depotfettlager zur Energiebedarfsdeckung stattfand und die liberalisierten FFA in der Leber zu TG synthetisiert und dann als LDLP ins Plasma geworfen wurden. Bei einigen Tieren konnten wir im Hunger eine Plasmatrübung feststellen, die nach Heparininjektion verschwand. Durchgeführte Kontrollen mit i.c. 0,9% NaCl sowie in-vitro-Heparinzusatz bleiben negativ. Während des Fastens scheint die LPL-Aktivität in einigen Geweben abzufallen und in anderen anzusteigen, so konnte HOLLENBERG (1959) im Rattenmyocard nach Hunger einen starken Aktivitätsanstieg der LPL, aber einen Abfall im Fettgewebe verzeichnen, ebenfalls RODBELL (1965). Die Änderung des LPL-Verteilungsmusters unter verschiedenen Bedingungen scheint den Fettabstrom in die verschiedenen Depots zu regulieren (HOLLENBERG 1965).

Ein weiterer diätetischer Faktor, der bei unseren Untersuchungen eine Rolle spielt, ist die überwiegend aus Kohlehydraten bestehende Kost der Ratten für die chroni-

sche Alkalose. Diese Tiere bekamen zusätzlich Corticosteroidinjektionen, da nach ROTH (1965) mit Kaliummangelernährung und Natriumbikarbonatgabe allein keine ausreichende chronische Alkalose möglich ist. Mittels dieser Steroidinjektionen gelang es uns zwar, einen ausgeprägten Alkalosegrad zu erreichen; wir mussten aber einen möglichen Einfluss des Desoxycorticosterons auf den Lipidstoffwechsel in Kauf nehmen. So beschrieben HAYS u. HILL (1965) nach Cortison eine gesteigerte TG-Synthese in der Leber.
CONSTANTIDINES (1955) stellte eine verstärkte Hemmwirkung von Cortisoninjektionen auf die LPL fest, desgleichen DAY u.M. (1958) beim Kaninchen nach 30 Tagen Cortisonbehandlung eine Hyperlipämie mit Abfall der Plasmalipaseaktivität. FRIEDMAN (1965) u.M. konnte ebenfalls nach längerer Cortisongabe beim Kaninchen eine starke Vermehrung der Blutlipide nachweisen, die LPL-Aktivität war jedoch normal. die heparininduzierte Aktivität war sogar etwas erhöht, die lipidinduzierte erniedrigt; auch mit hohen Heparindosen konnte er jedoch die Hyperlipämie nicht wesentlich beeinflussen; gleichzeitig stellte er Leberzellschäden fest, im Sinne von SChwellung, Vacuolisierung, Zellwandfragmentation. Das Cortison greift wohl wesentlich an der Leber an und verhindert den Plasma-TG-Abstrom, denn nach Hepatektomie hat es keinen Effekt mehr. Nach unseren Untersuchungen führte eine Corticoidtherapie über einen Zeitraum von 5 Wochen zu keiner LPL-Aktivitätsänderung nach Heparingabe, ebenfalls die endogene Aktivität blieb im Normbereich. Möglicherweise ist der Einfluss des Desoxycorticosterons auf den Lipidstoffwechsel weniger eingreifend als der des Cortisons. Die Hormonabhängigkeit bezieht sich wohl nicht so sehr auf die LPL, als auf andere Lipasen.
Neben der Corticoidtherapie mussten wir als weiteren pharmakologischen Faktor das DIAMOX (R) als Carboanhydrasehemmer bei der Gruppe der chronischen Acidose berücksichtigen. Ein

Einfluss auf den Fettmetabolismus ist aber bisher nicht beschrieben, und unsere LPL-Bestimmungen lagen im Normbereich. Trotzdem verwendeten wir für die akute Acidose anstelle von DIAMOX Ammoniumchlorid, da DIAMOX eine störende Hämokonzentration bewirkte.
Zusätzlich sind Einflüsse der endogenen Nebennierensteroide und Catecholamine mit ihrem lipolytischen Effekt zu beachten (POYART u. NAHAS 1966, SCOW 1965). Diese Catecholamine werden durch Stress oder Acidose aus der Nebenniere ausgeschüttet. Die durch sie induzierte Lipolyse ist allerdings, wohl als Selbstregulationsmechanismus, durch die Acidose wieder gehemmt. NIKKILÄ (1963) stellte nach körperlichem Stress bei Ratten einen signifikanten Anstieg der Myocard-LPL fest, was er auf Aktivierung durch Catecholamine zurückführte. Derartige Stresseinwirkungen haben wir bei unseren Tierversuchen ebenfalls zu beachten. Wahrscheinlich entsprechen aber die catecholaminsensitiven Lipasen nicht der LPL (HOLLENBERG 1965).
Zum Schluss müssen wir noch etwaige methodische Fehlerquellen berücksichtigen. Die Methode der BE- und Stb-Messung ist so weit standardisiert, dass sich eine Diskussion erübrigt. Bei der manometrischen LPL-Messung konnten wir bei mindestens Dreifachmessungen des Posthepaplasmas gut übereinstimmende Ergebnisse erzielen; die Standardabweichung der Methode lag bei 2% ($114{,}1 \pm 2{,}3\ \mu l CO_2$).
Die Ergebnisse der endogenen LPL-Aktivität sind möglicherweise nicht so genau, da, wie von den meisten Untersuchern beschrieben, geringe Enzymaktivitäten manometrisch sehr schlecht messbar sind infolge einer möglichen CO_2-Retention im Plasma oder geringfügiger Spontanhydrolyse; ausserdem ist der Ablesefehler am Manometer relativ gross. Trotzdem glauben wir nicht, beachtliche Enzymaktivitäten nicht erfasst zu haben; so konnten wir z.B. ohne weiteres nach Fettinjektion einen Anstieg der endogenen LPL verzeichnen.

Als Substrat wählten wir Cocosfett, da es relativ stabil ist und SAILER u. SANDHOFER bei manometrischen Messungen hiermit sehr gute Erfolge erzielen konnten. Wir kontrollierten die Säurezahl wöchentlich und bestimmten Werte zwischen 0,4 und 1,0. Ein Einfluss von dieser Seite ist nicht zu erwarten, da etwaige freie Säuren schnell vom $NaHCO_3$-Puffer gebunden wurden und diese spontane CO_2-Freisetzung noch nicht in die Messzeit fiel. Auch das als Emulgator verwendete TWEEN 60 scheint sehr gut geeignet; von KATZ (1957) und HÖRLEIN u. PILZ (1962) wurde es sogar als geeignetes Substrat der LPL beschrieben. Die Partikelgrösse der Fettemulsion bestimmten wir fluoreszenzmikroskopisch; ihr Durchmesser von 0,1 - 2 µ entspricht durchaus den CM-Maßen, und wir nehmen an, dass wir nach Plasmainkubation ein einigermassen physiologisches Substrat vor uns hatten (MENG u.a. 1958).

Den während der Inkubation flacher werdende Kurvenverlauf der LPL-Aktivität erklären wir uns durch LPL-Inaktivierung während der Lipolyse infolge Temperaturdenaturierung und die Lipolyse selbst durch Sprengung der Heparin-LPL-Bindung (GARTNER 1966).

Wir konnten somit die beobachteten Beziehungen zwischen Fettabstrom und Säure-Basen-Haushalt (SOMMERKAMP 1967) nicht auf eine veränderte LPL-Aktivität im Plasma zurückführen. Falls überhaupt eine Funktion der LPL vorliegt, dann über eine mögliche pH-Inaktivierung direkt oder durch pH-induzierte Hemmstoffe, die wir mit unserer Methode jedoch nicht erfassen konnten. Wir glauben daher, dass im wesentlichen andere Faktoren, wie sie z.T. oben beschrieben sind, bei der pH-abhängigen Fettklärung eine Rolle spielen.

5. Zusammenfassung

Bei unseren Untersuchungen bestimmten wir die lipolytische Aktivität im Plasma der Ratte vor und nach Heparininjektion nach experimenteller Störung des Säure-Basen-Haushalts.

Es gelang uns, sowohl akut, als auch chronisch, signifikante metabolische Verschiebungen zu erzielen.

Wir bestimmten die LPL-Aktivitäten manometrisch im WARBURG-Apparat. Die endogenen Aktivitäten waren bei den Tieren mit metabolischer Störung des Säure-Basen-Gleichgewichts gegenüber den Kontrollen nicht verändert; es zeigte sich lediglich ein mässiger, jedoch signifikanter Abfall bei den Hungeracidosetieren.
Nach Ermittlung des LPL-Aktivitätsmaximums in zeitlicher Abhängigkeit von der Heparininjektion, untersuchten wir die entsprechenden Aktivitäten im Postheparinplasma, die bei den Acidose- oder Alkalose-Tieren gegenüber der Kontrollgruppe jedoch nicht signifikant verändert waren.

Wir konnten somit keine unterschiedliche LPL-Kläraktivität im Rattenplasma bei experimenteller Störung des Säure-Basen-Gleichgewichts feststellen.
Weitere Möglichkeiten der Ursachen einer modifizierten Lipidklärung wurden diskutiert.

Literaturverzeichnis

ALBRINK, M.J., E.B. Man, J.P. Peters
"The relation of neutral fat to lactescence of serum"
J.Clin.Invest. 34, 147 (1955)

ANDERSON, N.G., B. Fawcett
"An antichylomicronemic substance produced by heparin injektion."
Proc. Soc. Exper.Biol.Med. 74, 768, (1950)

ANFINSEN, C.B., E. Boyle, R.K. Brown
"The role of heparin in lipoprotein metabolism"
Science 115, 583 (1952)

ANFINSEN, C.B., T.W. Quigley
"Purification of clearing factor by substrat-complex-formation"
Circulation 8, 435, (1953)

ANFINSEN, C.B.
Zit. n. W. GERMANN,
Ärztl. Forschung 3, 3, (1959)

BAKER, S.P., H. Levine, L. Turner, A. Dubin
"The relationship of increased clearing factor response to concentration of serum lipids and hypalbuninämie in Laennec's cirrhosis."
Circulation 18, 453, (1958)

BASKYS, B., E. Klein, W.F. Lever
=Lipase of blood and tissues"
Arch. Biochem. 99, 25, (1962)

BECKER, G.H. T.W. Rall, M.J. Grossman
"Effect of heparin on the distribution of intravenous administered C^{14}-labelled soybean oil emulsion in rats."
J. Lab. Clin.Med. 45, 786, (1955)

BELFRAGE, P., B. Börgström, Th. Olivecrona
"The tissue distribution of radioaktivity following the injection of varying levels of fatty acid labell chylomicrons in the rat."
Acta Physiol. Scand. 58, 111, (1963)

BERNFELD, P., V.M. Donahue, M.E. Berkowitz
"Interaction of human serum - lipoglobulin with polyanions."

J. Biol. Chem. 226, 51, (1957)

BERNFELD, P., T. F. Kelley
"Inhibitory and activating effects of polyanions on lipoprotein lipase."

J. Biol. Chem. 238, 1236, (1963)

BIERMAN, E.L.
"Particulate lipid compents in plasma"

Handbook of physiology, section 5, 509, (1965)

BLASIUS, R., W. Seitz
"Die Beeinflussung der elektrophoretischen Wanderungsgeschwindigkeit von Serumglobulinen durch Zusatz von Heparin."

Klin. Wschr. 30, 905, (1952)

BOLZANO, K., S. Sailer, F. Sandhofer, H. Braunsteiner
"Über das Verhalten der endogenen Lipoproteidlipase-Aktivität im Plasma während einer intravenösen Fettinfusion bei Normalpersonen und Patienten mit Hypertriglyceridämie".

Klin. Wschr. 45, 1104, (1967)

BRAGDON, J.H., R.S. Gordon
"Tissue distribution of C^{14}-after intravenous injection of labelled chylomicrons and unesterified fatty acids in the rat."

J. Clin. Invest. 37, 574, (1958)

BRAGDON, J.H., R.J. Havel
"The heparin-like activity of certain inorganic anions".

Science 120, 113, (1954)

BRAGDON, J.H., R.J. Havel (1953)
"Zit. n. W. GERMANN, Ärztl. Forschung 3, 3, (1959)

BRAUNSTEINER, H., F. Sandhofer, S. Sailer
"Endogene Lipoproteidlipase activity in human plasma".

Proc. Soc. Exper.Biol.Med. 116, 422, (1964)

BRAUNSTEINER, H., N. Thumb
"Mastzellen, Basophile, und Heparinfreisetzung".

Symposium Wien 1962, S.9

BROWN, R.K., E. Boyle, C.B. Anfinsen
"The enzymatic fransformation of lipoprotein".
J. Biol. Chem. 204, 423, (1953)

BSCHOR, F.
"Über Chylomikronenaggregate in Herzmuskelkapillaren bei alimentärer Lipämie".
Med. Welt 4, 190, (1963)

BUDDECKE, E.
"Die Mucopolsaccharide der Gefässwand".
Deutsch. med. Wschr. 86, 1773, (1961)

BYERS, S.O., M. Friedman,
"Role of chylomicra in cholesterol transport"
Fed. Proc. 13, 21, (1954)

CASLEY-SMITH, J.R., A.J. Day
"The uptake of lipid and lipoprotein by macrophages in vitro. An electron microskopical study".
Quart. J. Exp. Physiol. 51, 1, (1966)

CHLOUVERAKIS, C.
"Lipoproteinlipase activity in adipose, muscle and aortic tissue from rats of different age and in human subcutaneous adipose-tissue."
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 119, 775, ; (1965)

CONDON, R.E., H. Tobias,D.V. Datta
"The liver and postheparin lipolytic activity in dog and man."
J. Clin.Invest. 44, 860, (1965)

CONNOR, W.E., J.W. Eckstein
"The removal of lipoprotein lipase from the blood by the normal and diseased liver".
Circulation 18, 483, (1958)
J. Clin. Invest. 38, 1746, (1959)

CONSTANTINIDES P., P. Saunders
"Effects of sulfated polysaccharides on preestablished atherosclerosis in the presence of continued cholesterol feeding."
Circulation 14, 481, (1956)

DAY, A.J. G.M. Wilkinson
"Clearing factor inhibitor in human atherosclerosis".
Circulation 18, 76, (1958)

DAY, A.J., J.A. Peters
"Observations on clearing factor inhihibitor elaborated by cortison in rabbits."
Austr. J.exp. Biol.med.Sci. 36, 121 (1958)

EIBER, H.B., A.N. PAYZX, B. Goldberg
"Studies on plasma clearing factor. II. Substrates.
Biochem. Biophys.Acta 116, 256, (1966)

ELSBACH, P.
"Comparison of uptake of palmitic, stearic, oleic and linoleic acid by polymorphnuclear leukocytes."
Biochem. Biophys. Acta 84, 8,(1964)

ELSBACH, P.
"Uptake of fat by phagocytic cells. An examination of the role of phagocytosis."
I. Rabbit polymorphnuclear leukocytes
II.Rabbit alveolar macrophages.
Biochim. Biophys. Acta 98, 402, (1965)

ENGELBERG, H.
"Further studies of human circulating plasma heparin levels - correlation with serum lipids and lipoproteins."
Circulation 8, 448, (1953)

ENGELBERG, H.
"Studies of normal endogenous lipemia clearing factor".
Circulation 10, 590, (1954)

ENGELBERG,H.
"Correlation of plasma heparin levels and serum low density lipoproteins."
Circulation 10, 604, (1954)

ENGELBERG, H.
"Human endogenous lipemia clearing factor."
Amer. J. Physiol. 181, 309, (1955)

ENGELBERG, H.
"Human endogenous lipemia clearing activity. Studies of lipolysis and effects of inhibitors."
J. Biol. Chem. 222, 601 (1956)

ENGELBERG, H.
"Studies of circulating human endogenous lipoprotein lipase: Heparin lipemia clearing factor".
Circulation 14, 498 (1956)

ENGELBERG, H.
"Human plasma heparin level following intravous fat emulsions".
Circulation 16, 481 (1957)

ENGELBERG, H.
"In vitro studies of human plasma lipolytic activity before and after oral fat intake."
Circulation 16, 506 (1957)

ENGELBERG, H.
"The rate of lipolysis of saturated and unsaturated fats by postheparin and endogenous plasma lipoprotein lipase".
Circulation 18, 482, (1958)

ENGELBERG, H.
"Human endogenous lipemia clearing activity Observationes in 482 individuals."
Circulation 18, 495, (1958)

ENGELBERG, H.
"Human endogenous plasma lipemia clearing activity after intravenous fat emulsion (Lipomul)."
J. Appl. Physiol. 12, 292, (1958)

ENGELBERG, H.
"Plasma heparin levels in man following intravenous fat emulsions."
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 97, 304, (1958)

ENGELBERG, H.
"Studies of fat lipolysis by postheparin human plasma lipoprotein lipase and by human pancreatic lipase."
Circulation 19, 884, 1959)

ENGELBERG, H.
"Plasma heparin levels. Normal values and correlation with serum cholesterol and low density lipoproteins."
Circulation 22, 668, (1960)

ENGELBERG, H.
"Plasma heparin levels correlation with serum cholesterol and low-density lipoproteins."
Circulation 23, 573 (1961)

ENGELBERG, H.
"Plasma heparin levels in normal man".
Circulation 23, 578, (1961)

ENGELBERG, H.
"Studies of human serum and plasma inhibition of postheparin clearing factor lipase activity."
Circulation 24, 1092, (1961)

ENGELBERG, H.
"Comparison of the in vivo clearance of saturated and unsaturated fats."
Circulation 26, 652, (1962)

ENGELBERG, H.
"Incidence of endogenous lipoprotein lipase activity in human plasma."
Proc. Soc. Exper. Biol.Med. 116, 422, (1964)

FELTS, J.M., P.A. Mayes
"Release of lipoproteinlipase from the perfused liver of the rat."
Nature 214, 620, (1967)

FERNEX, M.,
"Mast cells in the myocardium.".
Acta Trop. (Basel) 18, 177, (1961)

FISCHER, SCHMITZ (1933)
Zit. n. MARBET, R., A. Winterstein
Experientia 8, 41, (1952)

FRAZER, J.R.E., R.R.H. Lovell, P.J. Nestel
"The production of lipolytic activity in the human forearm in response to heparin."
Circulation 26, 307, (1962)

FRENCH, J.E., B. Morris
"The tissue distribution and axidation of C^{14}-labelled chylomicron fat injected intravenously in rats."
J. Physiol. 140, 262, (1958)

FRENCH, J.E., D.S. Robinson, H.W. Florey
"The effect of intravenous injection of heparin on the interaction of chyle and plasma in the rat."
Quart. J.Exp. Physiol. 38, 101, (1953)

FRIEDMAN, M., J. van den Bosch, S.O. Byers
"Effects of cortison on lipid and cholesterol metabolism in the rabbit and rat.".
Amer. J. Physiol. 208, 94, (1965)

FURMAN, R.H. C.W. Robinson
"Is there a chylomicron lipase as well as a lipoprotein lipase?"
Circulation 24, 1093, (1961)

GAGE, Fish
Zit. bei Schettler G., H. Jobst
Dtsch. med. Wschr. 80, 1077, (1955)

GARTNER, S.L., G.V. Vahouny
"Heparin activation of soluble heart LPL."
Amer. J. Physiol. 211, 1063, (1966)

GLAZKO, A.J., J. Strong, A. Kazenko
"Some factors influencing the lipemia-clearing activity of rat plasma."
Fed. Proc. 13, 55, (1954)

GOFMAN, J.W., H.B. Jones, F.F.Lindgren
"Blood lipids and human atherosclerosis."
Circulation 2, 161, (1950)

GOFMAN, J.W., F. Lindgren, H. Elliot, W.Mantz,J.Hewit B.Strisower, V. Herring, T.P. Lyon
"The role of lipids and lipoproteins in atheroscleros."
Science 111, 166, (1950)

GORDON, R.S.
"Interaction between oleate and the lipoproteins of human serum."
J. Clin. Invest. 34, 477, (1955)

GRAHAM, D.M., P. Lyon, J.W. Gofman, H.B. Jones, A. Jankley, J. Simoton, S. White
"Blood lipids and human atherosclerosis. II. The influence of heparin upon lipoprotein metabolism."
Circulation 4, 666, (1951)

GREEN, C., J.A., Webb
"The uptake of chylomicron fatty acids by isolated liver cells."
Biochem. Biophys. Acta 84, 404, (1964)

GROSSMAN, M.J. L. Palm, G.H. Becker, H.C.Moeller
"Effect of lipemia and heparin on free fatty acid content of rat plasma."
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 87, 312, (1954)

GROSSMAN, M.J. J. Stadler, A. Cushing, L. Palm
"Relation of lipolysis to deturbification and re-turbification in heparin-induced lipemia clearing phenomenon."
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 88, 132, (1955)

HAHN, P.F.
"Abolishment of alimentary lipemia following injection of heparin."
Science 98, 19, (1943)

HARLAN, W.R., P.S. Winesett, A.J. Wasserman
"Tissue lipoprotein lipase in normal individuals and in individuals with exogenous hypertriglyceridemia and the relationship of this enzyme to assimilation of fat."
J. clin. Invest. 46, 239, (1967)

HAVEL, R.J., J.H. Bragdon
"Heparin-like activity of polymetaphosphate."
Circulation 10, 591, (1954)

HAVEL, R., R.S. Gordon
"Idiopathic hyperlipemia: Metabolic studies in an affected family."
J. Clin. Invest. 39, 1777, (1960)

HAYS, A.P., R.B. Hill
"Enzymes of lipid synthesis in the liver of the cortison-treated rat."
Biochim. Biophys. Acta 98, 646, (1965)

HILL, M.
"Secretion of heparin by mast cells."
Nature 180, 654, (1957)

HERBST, F., N.A. Hurley
"Effect of heparin on alimentary hyperlipemia. An electrophoretic Study."
J. Clin. Invest. 33, 907 (1954)

HERBST, F., W.F. Lever
"Effects of intravenously administered fat on the serum lipoproteins."
Science 123, 843, (1955)

HERBST, F., W.F. Lever, M.E. Lyons, N.A. Hurley
"Effects of heparin on the lipoproteins in hyperlipemia. An electrohoretic study of the serum-lipoproteins after their separation by fractionation of the plasma proteins or ultracentrifugal flotation.
J. Clin. Invest. 34, 581, (1955)

HERZSTEIN, J., Chun-I Wang, D. Adlersberg
"Effect of heparin on plasma lipids in normal persons, and in patients with coronary atherosclerosis, nephrosis, and primary hyperlipemia."
Circulation 8, 444, (1953)

HILL, M.
"Secretion of heparin by mast cells."
Nature 180, 654, (1957)

HÖRLEIN, H., W. Pilz
"Definition einer Lipase im menschlichen Serum, ihre Beziehungen zum Klärfaktor (Lipoproteidlipase) und Methode zu ihrer routinemässigen Bestimmung."
Z. physiol. Chem. 327, 256, (1962)

HOLLENBERG, C.H.
"Effekt of nutrition on activity and release of lipase from adipose tissue."
Amer. J. Physiol. 197, 667, (1959)

HOLLENBERG, C.H.
"The effect of fasting on the lipoprotein lipase activity of rat heart and diaphragm."
J. Clin. Invest. 39, 1282, (1960)

HOLLENBERG, C.H.
"Adipose tissue lipases II".
Handbook of physiology section 5, 301, (1965)

HOLLENBERG, C.H., M.S.Raben, E.B. Astwood
"The lipolytic response to corticotropin."
Endocrinal 68, 589, (1961)

HOLLET, C.R.
"Tissue lipases and the postheparin plasma clearing factor."
Arch.Biochem. 108, 244, (1964)

HOLLET, C.R.
"An inhibitor of the lipolytic reaction from post-heparin plasma of normal dogs."
Biochim. Biophys. Acta 98, 53, (1965)

HOLLET, C.R.
"Lipolytic activity and plasma-free fatty acid levels following the administration of an inhibitor of the clearing reaction."
Biochim.Biophys.Acta 98, 61, (1965)

HOLLET, C.R., H.C. Meng,
"Purification and characterization of a lipemia clearing factor inhibitor from normal plasma."
Proc. 3.Internat.Congr.Biochem. of Lipids 190; (1956)

HOPPE-SEYLER, Thierfelder
Handbuch der physiologisch-und pathologisch-chemischen Analyse.
Band IV 1, 351 (1960)

HORRISBERGER, B.
"Schwere pulmonale und cerebrale Zirkulationsstörungen nach hochdosierter parenteraler Zufuhr einer Fettemulsion."
Schweiz. med. Wschr. 96, 1065 (1966)

INDERBITZIN, Th.
"Experimentelle Untersuchungen zur Frage der antilipämischen Wirkung von Heparin."
Schweiz.Med. Wschr. 84, 1150, (1954)

JEFFRIES, G.H.
"The effect of fat absorption on the interaction of chyle and plasma in the rat."
Quart. J.Exp. Physiol. 39, 77 (1954)

JORPES, J.E.
"The chemistry of heparin."
Biochem. J. 29, 1817, (1935)

JORPES, J.E.
"Heparin" A mucopolysaccharide and an active antithromotic drug."
Circulation 19, 87, (1959)

JORPES, J.E., L. Jaques (1942)
Zit. n. Marbet, R., A. Winterstein
Experientia 8, 41 (1952)

KATZ, S.
"Tweens as a substrate for determination of the clearing factor."
J. App. Physiol. 10, 519, (1957)

KESSLER, J.J.
"Effect of lipomul infusion on plasma lipolytic activity."
J. Lab. Clin. Med. 59, 558, (1962)

KESSLER, J.J., M. Finkel, D.A. Dreiling, N.D. Janowitz
"Lipoprotein lipase activity in the dog pancreas and pancreatic juice."
Proc. Soc. Biol. Med. 113, 127, (1963)

KLEIN, E., W.F. Lever
"Inhibition of lipemia clearing activity by serum of patients with hyperlipemia."
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 95, 565, (1957)

KORN, E.D.
"Properties of clearing factor obtained from rat heart acetone powder."
Science 120, 399, (1954)

KORN, E.D.
"Studies on clearing factor, a lipoprotein lipase."
Circulation 10, 591, (1954)

KORN, E.D.
"Clearing factor, a heparin activated lipoprotein lipase."
J. Biol. Chem. 215, 1 (1955)

KORN, E.D.
"Inactivation of lipoprotein lipase by heparinase."
J. Biol. Chem. 226, 827 (1957)

KORN, E.D.
"The fatty acid and positional specifities of lipoprotein lipase."
J. Biol. Chem. 236, 1638 (1961)

KORN, E.D.
"The kinetics of the inhibition of lipoprotein lipase by polyanions and polycations."
J. Biol. Chem. 237, 3423, (1962)

KORN, E.D., T.W. Quigley
"Studies on lipoprotein lipase of rat heart and adipose tissue."
Biochim. Biophys. Acta 18, 143 (1955)

KRAUPP, O.
"Der Mechanismus der Klärwirkung des Heparins."
Wien. Klin. Wschr. 68, 937, (1956)

KRAUPP, O.
"Die Lipoproteidlipase und ihre Bestimmungsmethoden."
Symposium Wien 1962, S.1 , Karger Verlag

KRAUPP, O., S. Sailer
"Kinetik und Substratabhängigkeit der Trioleinspaltung im Rattenplasma nach Heparinverabreichung".
Biochem.Z. 328, 301 (1956)

LE QUIRE V.S., R.L. Hamilton, R. Adams, J.M. Merrile
"Lipase activity in blood from the hepatic and peripheral vascular beds following heparin."
Proc. Soc.Exper. Biol. Med. 114, 104 (1963)

LEVER, W.F., E. Klein
"Hemmung des Klärungsfaktors und der Pankreaslipase durch das Serum von Patienten mit idiopathischer Hyperlipämie."
Hautarzt 10, 352 (1959)

LEVY, S.W., R.L., Swank
"The effects of in vivo heparin on plasma esterase activity."
J. Physiol. 123, 301 (1954)

LEVY, S.W., R.L. Swank
"The esteratic and chylolytic properties of post-heparin plasma and their role in lipemia clearing."
J. Physiol. 127, 297 (1955)

MARBET, R., A. Winterstein
"Zur Kenntnis der Mucopolysaccharide insbesondere des Heparins."
Experientia 8, 41, (1952)

MC DANIEL R.A., M.J. Grossmann
"Paper electrophoretic study of C^{14} fat emulsion cleared from post-heparin rat plasma."
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 89, 442, (1955)

MC LEAN j.
"The thromboplastic action of cephalin."
Amer. J. Physiol. 41, 250, (1916)

MC LEAN, J.
" The discovery of heparin."
Circulation 19, 75, (1959)

MENG, H.C., J.B. Yuomans
"Effects of heparin on serum lipids following intravenous administration of fat emulsion in dogs."
Proc. Soc.Exp. Biol.Med. 97, 691, (1958)

MONKHOUSE, F.S., E.C. Abboth
"The clearing factor lipase (CFL) response to synthetic sulfonated polysaccharides in the rat."
Canad. J. Physiol. Pharmacol. 44, 635 (1966)

MONKHOUSE, F.C., D.G. Baker
"Tissue heparin and plasma clearing factor lipase levels in the rat."
Fed. Proc. 23, 503 (1963)

MOSKOWITZ, M.S., A.A. Moskowitz
"Lipase: Localisation in adipose tissue."
Science 149, 72 (1965)

NAPOLITANO, L.
"The differentiation of white adipose cells."
J. Cell. Biol. 18, 663, (1963)

NAPOLITANO, L
"The fine structure of adipose cells."
Handbook of physiol. Section 5, 109, (1965)

MONKHOUSE, F.C.
Zit. n. Robinson D.S.
Adv. Lipid. Res. 1, 133 (1963)

NIKKILÄ, E.A.
"Partial purification of clearing factor of post heparin human plasma."
Biochim. Biophys. Acta. 27, 612, (1958)

NIKKILÄ, E.A., P. Torsti, O. Penttilä
"The effect of exercise on lipoprotein lipase activity of rat heart, adipose tissue and skeletal muscle."
Metabolism 12, 863, (1963)

NIKKILÄ, E.
" Studies on the lipid-protein relationships in normal and pathological sera and the effect of heparin on serum lipoproteins."
Scand. J. clin. Lab. Invest. 5, Suppl.8, 101 (1953)

OLIVECRONA, T., P. Belfrage
"Mechanisms for removal of chyle triglyceride from the circulating blood as studied with C^{14}-glycerol and H^3-palmitic acid labelled chyle."
Biochim. Biophys. Acta. 98, 81 (1965)

PAYZA, A. N., H.B. Eiber, J. Danishefsky
"Studies on plasma clearing factor."
Biochim. Biophys. Acta 111, 159, (1965)

POYART, C., G.G. Nahas
"Inhibition of catecholamin-induced calorigenesis and lipolysis by hypercapnic acidosis."
Amer. J. Physiol. 211, 161 (1966)

POLLAK, O.J.
"Aortic mast cells in man and rabbit."
Circulation 14, 503, (1956)

QUARFORDT, S.H., D.S. Goodman
"Heterogenity in the rate of plasma clearance of chylomicrons of different size."
Biochim. Biophys. Acta. 116, 382, (1966)

ROBINSON, D.S.
"The clearing factor lipase activity of adipose tissue."
Handbook of Physiol. Section 5, 109, (1965)

ROBINSON, D.S.
"The clearing factor lipase and its action in the transport of fatty acids between the blood and the tissues."
Adv. Lipid. Res. 1, 133 (1963)

ROBINSON, D.S. (1955, 1957, 1959)
"Zit. n. Robinson D.S.
Pharmacol. Rev. 12, 241 (1960)

ROBINSON, D.S., J.E. French
"The role of albumin in the interaction of chyle and plasma in the rat."
Quart. J. Exp. Physiol. 38, 233, (1953)

ROBINSON, D.S., J.E. French
"Heparin, the clearing factor, and fat transport."
Pharmacol. Rev. 12, 241, (1960)

ROBINSON, D.S., P.M. Harris, J.E. French
"Changes in the solubility of cholesterol during the interaction of chyle and plasma."
Quart. J. Exp. Physiol. 41, 309, (1956)

ROBINSON, D.S., P.M. Harris, C.R. Ricketts
"The lipolytic activity of rat plasma after intravenous injekction of avarious dextran-sulphates."
Biochem. J. 69, 11, (1958)

ROBINSON, D.S., G.H. Jeffries, J.E. French
"Studies on the interaction of chyle and plasma in the rat."
Quart. J. Exp. Physiol. 39, 165 (1954)

ROBINSON, D.S., M.A. Jennings
"Release of clearing factor lipase by the perfused rat heart."
J. Lipid Res. 6, 222, (1965)

RODBELL, M.
"Localisation of lipoprotein lipase in fat cells of rat adipose tissue."
J. Biol. Chem. 239, 753 (1964)

RODBELL, M.
"The metabolism of isolated fat cells."
Handbook of physiol. Section 5, 471, (1965)

RODBELL M., D.S. Fredrickson
"The nature of the proteins associated with dog and humans chylomicrons."
J. Biol. Chem. 234, 562, (1959)

RODBELL, M., D.S. Fredrickson, K. Ono
"Metabolism of chylomicron proteins in the dog."
J. Biol. Chem. 234, 567 (1959)

RODBELL, M., R.O. Scow
"Metabolism of chylomicrons and triglyceride emulsions by perfused rat adipose tissue."
Amer. J. Physiol. 208, 106 (1965)

RODBELL, M., R.O. Scow
"Chylomicron metabolism: Uptake and metabolism by perfussed adipose tissue."
Handbook of Physiol. Section 5, 491 (1965)

RODBELL, M., R.O. Scow, S.S. Chernick
"Removal and metabolism of triglycerides by perfused liver."
J. Biol. Chem. 239, 2 385 (1964)

ROSEMAN, R.H., S.O. Byers,
"Study of possible role of lipoprotein lipase-Deficiency in Experimental hephrotic hyperlipemia."
Circulation 18, 484 (1958)

ROSENMAN, H., M. Friedman
"Effect of acute and chronic administration of heparin on plasma lipids in idiopathic hyperlipemia."
Fed. Proc. 13, 121, (1954)

ROTH, D.G., J.L., Gamble
"Desoxycorticosteron-induced alkalosis in dogs."
Amer. J. Physiol. 208, 90, (1965)

SANDHOFER, F.
"Lipoproteidlipase in plasma."
Bibl. Haematol. 15, 63 (1963)

SAILER, S.
"Hyperlipämie und Lipoproteidlipaseaktivität im Plasma."
Wien. Z. Inn. Med. 46, 433 (1965)

SAILER, S., F. Sandhofer
"Manometrische Messung der Lipoproteidlipaseaktivität"
Symposium Wien 1962, S. 31 , Karger Verlag

SAILER, S., F. Sandhofer, H. Braunsteiner
"Untersuchungen über die Lipoproteidlipase."
Klin. Wschr. 39, 585, (1961)

SAILER, S. F. Sandhofer, H. Braunsteiner
"Lipoproteidlipase im menschlichen Herzmuskel."
Symposium Wien 1962, S. 59, Karger Verlag

SAILER, S., F. Sandhofer, H. Braunsteiner
"Endogene Lipoproteidlipase-Aktivität im Plasma."
Symposium Wien 1962 , S. 63, Karger Verlag

SALAMAN, M.R., D.S. Robinson
"Clearing factor lipase in adipose tissue. A medium in Which the enzyme activity of tissue starved rats increases in vitro."
Biochem. J. 99, 640,(1966)

SALAMAN, M.R., D.S. Robinson
"The effect of fasting on the clearing factor lipase activity of rat adipose tissue and plasma."
Biochemical Problems of Lipid, P.Desnuelle, Ed. New York, Pergamon 1961, p. 218

SCOW, R.O.
"Perfusion of isolated adipose tissue."
Handbook of physiol. Section 5, 437 (1965)

SCHETTLER, G., H. Jobst
"Die Bedeutung alimentärer Fettbelastungen für die Diagnose der Arteriosklerose."
Dtsch. med. Wschr. 80, 1077 (1935)

SHELDON, H.
"Morphology of adipose tissue: A microscopic anatomy of fat."
Handbook of physiol. Section 5, 125 (1965)

SHELLEY, W.B., L. Juhlin
"Degranulation of the basopnil in man induced by alimentary lipemia."
Amer. J. Med. Science 242, 211 (1961)

SIGGAARD ANDERSEN, O, Engel, K., Jörgensen, K., Astrup,P.
"A micro method for determination of pH, carbon dioxide tension, base ecxess and standard bicarbonate in capillary blood."
Scand. J. Clin.Lab.Invest. 12, 172 (1960)

SIGGARD ANDERSEN, O., Engel, L.,
"A new acid-base nomogram."
Scand. J. Clin.Lab. Invest. 12, 177 (1960)

SOMMERKAMP, H.,
"Fett-Transport und Säure-Basenhaushalt."
Habil.schr. Marburg 1967

SOMMERKAMP, H., K. Freyer, H.W. Springorum, R.Frischmuth
"Fett-Transport und Säure-Basenhaushalt: Plasmaklärung, Gewebslipide und Lipolytische Aktivität nach intravenöser Fettinjektion bei der Ratte."
Ärztl. Forschung 22, 191 (1968)

SOMMERKAMP, H., H. Vörtmann
"Parenterale Ernährung mit Fettemulsionen: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Plasmaklärung bei Acidose und Alkalose."
im Druck

SPITZER, J.A., J.J. Spitzer
"Effect of liver on lipolysis by normal and postheparin sera in the rat."
Amer. J. Physiol. 185, 18 (1956)

SWANK, R.L., S.W. Levy
"Chylomicron dissolution. Dosage and site of action of heparin."
Amer. Physiol. 171, 208 (1952)

SWANK, R.L., V. Wilmot
"Chylomicra: Their composition and their fate after intravenous injektion of small amounts of heparin."
Amer. J. Physiol. 167, 403 (1951)

WASSERMANN, F., T.F. Mc Donald
"Electron microscopic study of adipose tissue with special reference to the transport of lipids between blood and fat cells."
Zt. Zellfroschung 59, 326 (1963)

WELD, C.B.
"Proportion of protein to lipid in chylomicrons."
Fed. Proc. 13, 162 (1954)

WILLIAMSON, J.R.,P.E. Lacy
"Structural aspects of adipose tissue."
Handbook of Physiol. Section 5, 201 (1965)

WINTERSTEIN, A., (1939, 1951)
Zit. n. Marbet R., A. Winterstein
Experientia 8, 41 (1952)

YOKOYAMA, A., D.B., Zilversmit
"Particle size and somposition of dog lymph chylomicrons."
J. Lipid Res. 6, 241 (1965)

YOSHITOSHI, Y., C. Naito, H. Okaniwa, M. Usui
T. Mogami, T. Tomono
"Kinetic studies on metabolism of lipoprotein lipase."
J. clin. Invest. 42, 707, (1963)

ZELLER, W., F. Christ
"Beeinflussung der Fettklärinsuffizienz bei hyperlipämischer Atherosklerose."
Med. Klinik 61, 136 (1966)

ZÖLLNER, N.
"Über den Wirkungsmechanismus von Heparin bzw. Heparin-Klärfaktor in der Fettverwertung."
Symposium Wien 1962, S. 45, Karger Verlag

ZÖLLNER, N.
"Die Bedeutung des Lipämieklärungsfaktors."
Medizin und Ernährung 1, 68 (1960)

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Schwaiger danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes im Lungenfunktionslabor der Chirurg. Universitätsklinik Marburg und für die freundliche Übernahme des Correferates.
Herrn Priv. Doz. Dr. Sommerkamp danke ich für die Anleitung und Hilfe beim experimentellen Teil der Arbeit und für seine hilfreichen Ratschläge bei der Abfassung der Arbeit, sowie für die Übernahme der Vorkorrektur und des Hauptreferates.

Den medizinisch-technischen Assistentinnen Frau Sommerkamp und Frau Stiebeling danke ich ebenfalls für ihre freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Experimente.
Dem Tierpfleger Herrn Greif bin ich für seine Hilfe bei der Beschaffung und Pflege der Ratten ebenfalls zu Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Ich wurde am 18.3.1940 als Sohn des Fritz Freyer und seiner Ehefrau Margarete, geb. Becker, in Altena (Westf.) geboren.
Nach achtjährigem Besuch der Volksschule in Altena trat ich Ostern 1954 eine dreijährige Drogistenlehre bei der Firma Oswin Pinkert in Altena an, die ich mit der Drogistengehilfenprüfung beendete.
Aufgrund einer externen Prüfung vor der Regierung in Düsseldorf erhielt ich im Herbst 1959 das Realschulreifezeugnis. Anschließend war ich als Chemiepraktikant auf dem chemischen und spektralanalytischen Laboratorium der Vereinigten Deutschen Metallwerke in Altena beschäftigt.
Nach zweijährigem Besuch des Staatl. Institutes zur Erlangung der Hochschulreife in Oberhausen erhielt ich im März 1963 das Reifezeugnis.

Im April 1963 begann ich das Medizinstudium an der Universität Frankfurt und erhielt dort nach zwei Semestern das Vorphysikum.
Danach studierte ich drei Semester in Tübingen und legte dort im Oktober 1965 die ärztliche Vorprüfung ab.
Nach einem Studiensemester in Wien (Wintersemester 1965/66) studierte ich fünf Semester an der Universität Marburg.
Nach dem Sommersemester 1968 beabsichtige ich, hier das Staatsexamen abzulegen. (Bestanden am 16.12.1968)

Klaus Freyer

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Frankfurt:

Artelt, Bosch, Czerny, Dänzer, Degenhardt, Egle, Frick, Greven, Halbsguth, Lindauer, Müser, Ried, Royen, Schneider, Starck, Wieland.

in Tübingen:

Anderer, Barbey, Bartels, Brecht, Ederle, Feneis, Fischer, Graumann, Kutscha, Lempp, Moll, Mörike, Pfahler, von Volkmann, Weitzel.

in Wien:

Artner, Benda, Chiari, Chiari, Fellinger, Fuchsig, Gitsch, Hruby, Kucsko, Kyrle, Novotny.

in Marburg:

Beckmann, Behrend, Berendes, Bommer, Buchholz, Dittrich, Dölle, Exner, Friedrich, Ganz, Gedigk, Graul, Hamm, Heuser, Herfahrt, Herrmann, Hildebrandt, Hupe, Jacob, Knauff, Krüpe, Lang, Lehmann-Grube, Linneweh, Löhr, Lübbers, Mann, Martini, Marx, Maurath, du Mesnil de Rochemont, Nocke, Oehmig, Pots, Rodeck, Rohen, Salfeld, Schirren, Schleyer, Schlosser, Schmid, Schneider, Schrappe, Schwaiger, Siegert, Siess, Spiegelberg, Staib, Straub, Streicher, Strohmeier, Trautwein, Würtele.